

**Die Behandlung
der Myomatosis uteri mit
19-Nortestosteron-Derivaten**

Peter Fink

1961

AUS DER I. FRAUENKLINIK UND HEBAMMENSCHULE
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Bickenbach

**Die Behandlung
der Myomatosis uteri mit
19-Nortestosteron-Derivaten**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Peter Fink
aus Wilhelmshaven

München 1961



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. R. KAISER
Mitberichterstatter:	Professor Dr. W. BICKENBACH
Dekan:	Professor Dr. W. SEITZ

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.1961

vorgelegt von
Peter Fink
aus Wilhelmshaven

München 1961

Einleitung	2
1. Allgemeines	3
a) Die Aufgabenstellung	3
b) Die Bedeutung	10
c) Die Organisation	11
d) Die Durchführung	12
e) Die Ergebnisse	13
2. MEINEN LIEBEN ELTERN	17
a) Die Bedeutung der Eltern für die Jugend und die Zukunft der Nation - ein Beispiel aus der Geschichte unserer Väter	17
b) Die Bedeutung der Eltern für die Jugend und die Zukunft der Nation - ein Beispiel aus der Geschichte unserer Väter	17
c) Die Bedeutung der Eltern für die Jugend und die Zukunft der Nation - ein Beispiel aus der Geschichte unserer Väter	17
d) Die Bedeutung der Eltern für die Jugend und die Zukunft der Nation - ein Beispiel aus der Geschichte unserer Väter	17
e) Die Bedeutung der Eltern für die Jugend und die Zukunft der Nation - ein Beispiel aus der Geschichte unserer Väter	17
f) Die Bedeutung der Eltern für die Jugend und die Zukunft der Nation - ein Beispiel aus der Geschichte unserer Väter	17
g) Die Bedeutung der Eltern für die Jugend und die Zukunft der Nation - ein Beispiel aus der Geschichte unserer Väter	17
h) Die Bedeutung der Eltern für die Jugend und die Zukunft der Nation - ein Beispiel aus der Geschichte unserer Väter	17
i) Die Bedeutung der Eltern für die Jugend und die Zukunft der Nation - ein Beispiel aus der Geschichte unserer Väter	17
j) Die Bedeutung der Eltern für die Jugend und die Zukunft der Nation - ein Beispiel aus der Geschichte unserer Väter	17
k) Die Bedeutung der Eltern für die Jugend und die Zukunft der Nation - ein Beispiel aus der Geschichte unserer Väter	17
l) Die Bedeutung der Eltern für die Jugend und die Zukunft der Nation - ein Beispiel aus der Geschichte unserer Väter	17
m) Die Bedeutung der Eltern für die Jugend und die Zukunft der Nation - ein Beispiel aus der Geschichte unserer Väter	17
n) Die Bedeutung der Eltern für die Jugend und die Zukunft der Nation - ein Beispiel aus der Geschichte unserer Väter	17
o) Die Bedeutung der Eltern für die Jugend und die Zukunft der Nation - ein Beispiel aus der Geschichte unserer Väter	17
p) Die Bedeutung der Eltern für die Jugend und die Zukunft der Nation - ein Beispiel aus der Geschichte unserer Väter	17
q) Die Bedeutung der Eltern für die Jugend und die Zukunft der Nation - ein Beispiel aus der Geschichte unserer Väter	17
r) Die Bedeutung der Eltern für die Jugend und die Zukunft der Nation - ein Beispiel aus der Geschichte unserer Väter	17
s) Die Bedeutung der Eltern für die Jugend und die Zukunft der Nation - ein Beispiel aus der Geschichte unserer Väter	17
t) Die Bedeutung der Eltern für die Jugend und die Zukunft der Nation - ein Beispiel aus der Geschichte unserer Väter	17
u) Die Bedeutung der Eltern für die Jugend und die Zukunft der Nation - ein Beispiel aus der Geschichte unserer Väter	17
v) Die Bedeutung der Eltern für die Jugend und die Zukunft der Nation - ein Beispiel aus der Geschichte unserer Väter	17
w) Die Bedeutung der Eltern für die Jugend und die Zukunft der Nation - ein Beispiel aus der Geschichte unserer Väter	17
x) Die Bedeutung der Eltern für die Jugend und die Zukunft der Nation - ein Beispiel aus der Geschichte unserer Väter	17
y) Die Bedeutung der Eltern für die Jugend und die Zukunft der Nation - ein Beispiel aus der Geschichte unserer Väter	17
z) Die Bedeutung der Eltern für die Jugend und die Zukunft der Nation - ein Beispiel aus der Geschichte unserer Väter	17

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	5
A. Allgemeiner Teil	5
a) Die Myomatosis uteri	5
(Ätiologie, Einfluss auf Myometrium und Endometrium, Klinik und Therapie)	
b) Die Gestagene	12
α. Natürliche Gestagene	
β. Synthetische Gestagene	
γ. Firmenpräparate	
B. Spezieller Teil	17
Die Anwendung von Gestagenen bei der Myomatosis uteri bis Faustgrösse und Vergleich der Behandlungsergebnisse mit denen früherer Jahrgänge:	
I. Frequenz der Myomatosis uteri	17
II. Gestagenbehandlung und sonstige therapeutische Massnahmen in den Jahren 1958/60	17
III. Therapeutische Massnahmen in den Jahren 1955/56	41
IV. Therapeutische Massnahmen in den Jahren 1953/54	42
V. Vergleichende Zusammenstellung der Ergebnisse aller Beobachtungszeiträume	43
C. Diskussion der Ergebnisse	44
D. Zusammenfassung	45
Literaturverzeichnis	48

Infolge der Entwicklung neuer Hormone, vor allem auf dem Gestagengebiet, hat sich in den letzten Jahren auch die konservative Behandlung der kliniakterischen Blutungen entscheidend gebessert. Die Tendenz geht jetzt dahin, auch bei Fällen von leichter Myomatosis uteri, die in früheren Jahren überwiegend mit Radiumeinlage und Uterusexstirpation angegangen wurden, durch eine Hormonbehandlung zu günstigen Resultaten zu gelangen. In wieweit derartige Möglichkeiten bestehen, d. h. in wieweit die Symptome der geringgradigen Myomatosis uteri durch Hormone, besonders Gestagene, günstig beeinflusst werden können, wurde in der I. Universitäts-Frauenklinik München in den letzten zwei Jahren erprobt.

Gestagene kamen besonders deshalb zur Anwendung, weil hier hochwirksame Präparate für die orale Therapie zur Verfügung stehen und weil sich Gestagene zur Beeinflussung von Blutungen sehr bewährt haben. Ausserdem bestand die Möglichkeit, dass Gestagene wegen ihrer proliferationshemmenden Wirkung auf die Genitalorgane der Frau auch bei benignen Tumorbildungen einen wachstumshemmenden Effekt auszuüben in der Lage sind.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Behandlungsmethoden bei der geringgradigen Myomatosis uteri aus den Jahren 1953/1954, 1955/1956 und 1958/1960 miteinander verglichen und die Erfolgchancen einer Gestagenbehandlung mitgeteilt.

A. ALLGEMEINER TEIL

a) Die Myomatosis uteri

Entsprechend der Zielsetzung dieser Arbeit, die therapeutischen Möglichkeiten mit Gestagenen bei der Myomatosis uteri bis zu Faustgrösse aufzuzeigen, erfolgt die Besprechung des Myomproblems hauptsächlich unter diesen Gesichtspunkten.

ÄTIOLOGIE DER UTERUSMYOME

Das Uterusmyom wird definiert als eine häufige, gutartige, meist kugelige Neubildung der Gebärmutter aus glatten Muskelzellen, deren verflochtene Muskelfasern von gefässführendem bindegewebigem Stützgerüst umgeben sind. Das Myom entwickelt sich nur in der Geschlechtsreife und wächst aus sich heraus verdrängend (MITTELSTRASS).

Das Uterusmyom als benigne Tumorbildung des weiblichen Genitale nimmt unter allen Gebärmuttergeschwülsten an Häufigkeit die erste Stelle ein. Die absolute Häufigkeit wird im Durchschnitt mit etwa 15 % angenommen (28). Die von einzelnen Autoren hierüber angegebenen Zahlen schwanken, da viele Myome

symptomlos bleiben und oft das ganze Leben hindurch ohne Beschwerden getragen werden. Die relative Häufigkeit, d.h. die Zahl der Myomkranken gegenüber der Zahl aller gynäkologisch kranken Frauen, liegt im Durchschnitt bei etwa 5 %.

Die Frage der Ursache und Entstehung des Uterusmyoms hat zu den verschiedensten Theorien geführt; geklärt ist diese Frage auch heute noch nicht. Klarheit besteht nur in der Altersverteilung des Myoms: Vor der Pubertät sind keine Myome beobachtet worden, vor dem 20. Lebensjahr sehr selten. Die meisten Frauen mit Myomen kamen zwischen dem 35. und 55. Lebensjahr zum erstenmal in Behandlung (1). Daraus wurde schon seit langem der Schluss gezogen, dass das Myom sich nur während der Geschlechtsreife entwickelt, und zwar spezifisch in den praeklimakterischen Lebensjahren (1, 28).

Während in früherer Zeit die Ursachenforschung sich hauptsächlich den Fragen der Fruchtbarkeit und Sexualbetätigung, der unterschiedlichen Ernährung und der Konstitutionsforschung zuwandte - verbunden mit der Frage der Vererbbarkeit der Myome und ihres Auftretens zusammen mit Uterusmissbildungen -, hat man sich später immer mehr der innersekretorischen Theorie zugewandt.

Ebenso wie der Uterus in seinem Wachstum absolut abhängig ist von den Hormonen der Ovarien, muss auch ein Zusammenhang vorliegen zwischen dem Myomwachstum und der hormonalen Tätigkeit der Ovarien (38). Diese geforderten Zusammenhänge offenbaren sich beim Vergleich der altersmässigen Verteilung des Myomwachstums mit ihrem Maximum in der zweiten Hälfte der Geschlechtsreife und dem Wachstumsstillstand nach einem künstlichen oder natürlichen Ausfall der Ovarialfunktion (1, 28).

Ein direkter Einfluss der Ovarialhormone auf die Tumorbildung ist anzunehmen, auch wenn Myomträgerinnen nicht selten normal und regelmässig menstruierten. Allgemein bekannt ist das späte Auftreten der Menopause bei Frauen mit Uterusmyomen. Häufig wird bei Myomträgerinnen noch weit über das 50. Lebensjahr hinaus eine regelmässige, oft verstärkte Menstruation gefunden. Sie ist jedoch nicht immer lokal durch die Myomatosis uteri bedingt, sondern oft Ausdruck einer hyperoestrogenen Ovarialfunktion, was für eine hormonelle Myomätiologie spricht (28).

Auf Grund der Feststellungen von B. ZONDEK, dass das Follikelhormon im Bereich des gesamten weiblichen Genitale Hyperplasie bewirkt (53), und wegen des verstärkten Wachstums der Uterusmuskulatur unter Oestrogeneinwirkung (6) hat die Theorie der Myomentstehung durch Hyperfollikulinie an Bedeutung gewonnen.

F.G. DIETEL untersuchte den Hormonhaushalt myomkranker Frauen, besonders den Oestrogenstoffwechsel. Er fand während des ganzen Zyklus eine starke Erhöhung der ausgeschiedenen Oestrogene und Hypophysenvorderlappenhormone. Die verstärkte Ausscheidung blieb auch nach der Uterusexstirpation unter Belassen der Ovarien erhalten (8).

THIESSEN fand bei 186 Myomträgerinnen in 71 % eine glandulär-cystische Hyperplasie des Endometrium als Ausdruck einer abnormen Follikelhormonproduk-

tion (40). Diese Hyperfollikulinie kann absolut, d.h. hypophysären Ursprungs, sein oder relativ als Ausdruck eines Ausfalls des Corpus-luteum-Hormons in der Menopause oder einer kleincystischen Degeneration des Ovarium mit Follikelpersistenz. Der jahrelange Proliferationsreiz an den abhängigen weiblichen Organen hat für die Myomentstehung grundsätzliche Bedeutung (42, 43). Die Dauer der peripher wirkenden Hyperproliferation wird als "Summationsgift" für das die Tumorentstehung ausmachende Element angesehen. Daraus folgt die Entstehung des hormonal beeinflussten Tumors als Reaktion des ganzen, spezifisch hormonal stimulierten Gewebes. Der kritische Schwellenwert gutartiger Proliferation ist individuell verschieden (43, 44).

Im Tierversuch liessen sich durch langdauernde Verabreichung von Oestradiol-Benzoeat Fibrome uteriner und ~~extrauteriner~~ Lokalisation erzeugen. Es traten Uterusblutungen, Tumorbildung, Fibrome, Uteruspolypen und eine bis zu 25-fache Vergrösserung des Uterus auf. Bei fraktionierter Medikation traten keine Tumoren auf (23, 24). Nach LIPSCHÜTZ und VARGAS jr. lässt sich die Tumorbildung und allgemeine Proliferation durch grosse Mengen von Testosteron und Progesteron verhindern. F.G. DIETEL u. a. konnten diese oestrogen - bedingte Tumorgenese nicht bestätigen.

Weiterhin wurden auch Zusammenhänge zwischen Schilddrüse und Myomentstehung sowie Nebennieren und Myomentstehung gesucht, ohne dass eindeutige Erfolge zu verzeichnen gewesen wären.

Wenn auch die Tierversuche und die quantitativen Hormonbestimmungen bei der Frage der Myomentstehung noch nicht beweisend geworden sind, so machen sie doch eine gewisse Abhängigkeit des Tumorwachstums von einer pathologischen Tätigkeit der Ovarien wahrscheinlich. Diese Befunde deuten auf innersekretorische Störungen hin, ohne dass der letzte Beweis für die eine oder andere der Theorien über die Ätiologie der Myome bisher gefunden werden konnte.

HISTOGENESE, WACHSTUM, MAKROSKOPISCHES VERHALTEN DER UTERUSMYOME

Die mannigfaltigen Ansichten und Untersuchungen über die formale Genese der Myome haben mit den Untersuchungen von R. MEYER einen gewissen Abschluss gefunden. Er nimmt auf Grund seiner Forschungen folgendes als sicher an: "Nicht die Gefässwände sind es, aus deren Zellen die kleinsten Myome hervorgehen, sondern es sind die zum Teil in nächster Umgebung der Gefässe liegenden indifferenten Zelldepots, die, wenn sie an verschiedenen Stellen in Wucherung geraten, einzelne mit ihren eigenen Muskelzellen am Aufbau des Myoms gänzlich unbeteiligte Gefässe einschliessen können. Das Myom bedarf zu seinem Wachstum der Gefässversorgung, aber nicht zu seiner Entstehung der Gefässwände" (27).

R. MEYER nimmt also den Standpunkt ein, dass die Myome aus unreifen Muskelzellen hervorgehen. Diese liegen nicht abgekapselt im interfaszikulären

Bindegewebe, sondern eingeschaltet in Muskelbündel mit einiger Bevorzugung der in Nachbarschaft von grösseren Gefässen liegenden kleinen Muskelbündel. Sie entstehen jedoch nicht aus den Gefässwänden.

Dies findet eine Bestätigung durch neuere Untersuchungen, bei denen an den Gefässen, die zwischen einem geschrumpften Myom und der Uterusmuskulatur frei durch einen Spaltraum zogen, Myomknoten gefunden wurden. Histologisch fanden sich keine Myome in den Gefässwänden, sondern nur in ihrer Nähe (52).

HÖRMANN zeigte in jüngster Zeit an Präparaten, dass sich Myome praktisch nur in der Mittellinie des Uterus, seltener am Tubenwinkel und seitlich der Zervix entwickeln. Sie werden als Wachstumsstörungen von "dysraphischem Charakter" (Mittellinie) und Strukturverwerfungen im Gebiet der einstrahlenden Ligamentfasern (Tubenwinkel, Zervix) angesehen, die im Laufe der Geschlechtsreife ausgelöst werden. Sie sollen gemeinsames pathogenetisches Prinzip der Myome in den disponierten Bereichen des Uterus sein. Myome ausserhalb dieser drei Bereiche sind seltene Ausnahmen und ohne prinzipielle Bedeutung (16).

Als bevorzugter Bildungsort wird die Hinterwand des Corpus uteri angegeben (28). Vom einzelnen Solitärknoten bis zur vielgestaltigen Verformung des Uterus myomatosus gibt es alle Übergänge. Für die morphologische Unterteilung, besonders jedoch für die Klinik, ist eine Unterscheidung in submuköse, intramurale, subseröse und intraligamentäre Myome wichtig. Von diesen haben nur die am häufigsten vorkommenden intramuralen Myome eine Kapsel, die submukösen und subserösen höchstens sekundär. Sie entsteht im allgemeinen unter Druckatrophie aus den äusseren Schichten des Myoms selbst und den angrenzenden Uterusschichten. Das Wachstum der Myome ist langsam, aber expansiv; im Klimakterium atrophieren sie im allgemeinen. Ist dies nicht der Fall, besteht der Verdacht auf maligne Prozesse.

Die Grösse der Myome schwankt zwischen mikroskopisch kleinen und riesigen Tumorbildungen. Diese Riesenmyome sind jedoch heute bei der frühzeitig einsetzenden Therapie recht selten geworden. Sie interessieren im Rahmen dieser Arbeit nicht.

Die Konsistenz der zu Beginn muskelzellreichen Myome ist fleischig, weich, und wird mit zunehmender Bindegewebseinlagerung immer härter. Durch Kalk-einlagerung können sie steinhart werden. Die Farbe wechselt je nach dem Anteil von Muskelzellen, Bindegewebe und Durchblutung von weiss bis tiefrot.

Nach seiner Struktur lässt sich der Tumor im allgemeinen mit blossem Auge gut vom Uterusgewebe unterscheiden. Ein einheitlicher Aufbau ist selten. Zumeist wird das Myom durch ein Konglomerat von grösseren und kleinen Knoten gebildet, die durch verschieden ausgebildetes Zwischengewebe zu einem Tumor zusammengefasst werden.

EINFLUSS DER MYOME AUF DAS MYOMETRIUM UND DAS ENDOMETRIUM

Die Wirkung der Myome auf die Uterusmuskulatur macht sich anfangs in Hypertrophie und Hyperplasie bemerkbar, da das relativ schnell wachsende Myom als Fremdkörper die umgebende Muskulatur zu häufiger Kontraktion reizt. Ab Apfelgrösse des Myoms kommt es, hauptsächlich bei den häufigen Korpussyomen, nicht selten zu Druckatrophie und Kapselbildung.

Pathologische Veränderungen des Endometrium, vor allem eine Hyperplasia endometrii, finden sich erheblich häufiger bei Myomträgerinnen als bei Frauen mit anderen gynäkologischen Erkrankungen (40). Oft ist der normale Zyklusablauf gestört, wenn sich bei submukösen Myomen und intramuralen, die sich zum Cavum uteri hin entwickeln, durch Druck und Dehnung eine Atrophie der Schleimhaut entwickelt. Häufig gilt dies nicht nur für die dem Myom anliegende Stelle, sondern auch für die gegenüberliegende Wand.

Oft ist das Cavum uteri beim Uterus myomatosus verzerrt und vergrössert, was die blutende Fläche bei der Menstruation vergrössert und die Blutstillung durch die herabgesetzte Kontraktionsfähigkeit der Uteruswand behindert. Dies gilt auch für den Blutstillungsmechanismus ausserhalb der Gravidität. Subseröse Myome haben nur bei extremer Grösse Einwirkung auf das Myometrium und Endometrium.

KLINIK DER UTERUSMYOME

Ein grosser Teil der Frauen mit einer Myomatosis uteri hat niemals Beschwerden von Seiten der Myome. Häufig ist das Uterusmyom nur ein Zufallsbefund bei einer Untersuchung oder Sektion.

Überwiegend wird der Standpunkt vertreten, dass Uterusmyome bis zu Faustgrösse keiner Behandlung bedürfen, da sie an sich gutartige Geschwülste sind. Erst bei stärkeren Beschwerden und klinisch bedeutungsvollen Komplikationen ist dies der Fall. Dabei können selbst grosse Myome unter Umständen kaum Beschwerden verursachen, während kleine Myome starke Blutungsbeschwerden und erhebliche Schmerzen hervorrufen können. Allerdings muss bei kleinen Myomen nachgewiesen werden, dass die Beschwerden mit den Myomen in ursächlichem Zusammenhang stehen. Dazu ist eine genaue Kenntnis der durch Myome bedingten Beschwerden nötig.

Unter den durch Uterusmyome hervorgerufenen Beschwerden stehen die Blutungen wegen ihrer Häufigkeit und Bedeutung an erster Stelle. Es handelt sich dabei überwiegend um verstärkte und verlängerte Periodenblutungen, also Menorrhagien. Sie können im einzelnen sehr verschieden verlaufen, zumeist bleibt der vierwöchige Zyklus erhalten. Als Ursachen kommen ausser den oben beschriebenen Einwirkungen der Myome auf das Endo- und Myometrium und der durch Hyperfollikulinie bedingten Hyperplasia endometrii noch eine verstärkte Blutungsbereitschaft durch eine infolge des Myomwachstums verstärkte Gefässerweiterung der Uterusgefässe mit aktiver Hyperämie in Frage.

Unregelmässige, von der Menstruation unabhängige Blutungen, also Metrorrhagien, kommen nach Schleimhautzerfall und Eröffnung von Gefässen über submukösen Myomen vor. Beim Platzen grösserer Gefässe kann es zu unstillbaren Blutungen kommen. Blutretention im verzerzten Uteruscavum kann tagelangen blutigen Ausfluss bewirken.

Diese geschilderten Blutungsarten stellen zwar den Normalfall dar, jedoch gibt es keine Gesetzmässigkeiten. Das muss bei allen diagnostischen Überlegungen und therapeutischen Massnahmen beachtet werden.

Alle Blutungen nach der Menopause lenken auch bei Myomen den Verdacht auf einen malignen Prozess. Hier kommen neben dem Corpuscarcinom des Uterus und den Granulosazelltumoren der Ovarien vor allem Sarkome in Betracht.

Die Folge starker und langdauernder Blutungen ist häufig eine Anämie. Solange es bei Menorrhagien bleibt, finden sich im allgemeinen keine allzu niedrigen Hämoglobinwerte, wie es bei Metrorrhagien der Fall sein kann.

Schmerzen gehören nur in seltenen Fällen zu den Beschwerden der Myomatosis uteri. Sie treten dann zumeist bei der Menstruation als Dysmenorrhöen auf. Submuköse Myome oder myomatöse Polypen, die in den Uterus ausgestossen werden, können kolikartige Schmerzen hervorrufen. Bei subserösen gestielten Myomen rufen Stieldrehungen starke Schmerzen und peritoneale Symptome hervor. Bei starken Schmerzen und Myomatosis uteri muss man auch an eine Salpingitis, eine Appendicitis oder eine Endometriose denken.

Auch kleinere Myome können zu Verdrängungserscheinungen und Drucksymptomen führen. Die Beschwerden nehmen dabei mit dem Sitz in Richtung Zervix und Portio zu.

Fieber kann bei Uterusmyomen ausser durch Adnexitiden, Zystopyelitiden oder Appendicitis durch Nekrose, Vereiterung, Stieldrehung etc. der Myome hervorgerufen werden. An sich gehört Fieber nicht zum Krankheitsbild der gewöhnlichen Myomatosis uteri.

Von grosser Bedeutung ist die Sterilität und die herabgesetzte Fruchtbarkeit bei Frauen mit Uterusmyomen. Die Prozentzahlen der einzelnen Autoren hierüber schwanken beträchtlich. Nach neueren Erkenntnissen ist die Ursache seltener in der Myomatosis zu sehen, sondern in der Tatsache, dass Myomträgerinnen häufiger und früher eine Tubenendometriose bekommen, die zum Tubenverschluss und zur Sterilität führen kann.

THERAPIE BEI UTERUSMYOMEN BIS ZU FAUSTGRÖSSE

Bei einer nicht behandlungsbedürftigen Myomatosis uteri wird durch Kontrolluntersuchungen verhindert, dass der Zeitpunkt für eine erforderliche Behandlung versäumt wird. Die Kontrolluntersuchungen sollen bis zum Eintreten der Menopause durchgeführt werden in einem Abstand von 1/2 bis 1 Jahr.

Die Indikationen für die Behandlung einer festgestellten Myomatosis uteri sind folgende: 1. Beschwerden, die mit der Myomatosis in ursächlichen Zusam-

menhang gebracht werden können, 2. deutliche Krankheitserscheinungen, wie Blutungen oder Drucksymptome, 3. Eintreten von Komplikationen, 4. schnelles Wachstum des myomatösen Uterus.

Als Therapie kommen symptomatische, konservative, aktinische (Radium- oder Röntgenstrahlen) und operative Massnahmen in Betracht.

Als symptomatische Behandlung nicht zu starker Blutungen werden Secalepräparate gegeben. Sie dürfen nur zur Zeit der Blutungen verabreicht werden und können gelegentlich Schmerzen verursachen durch starke Uteruskontraktionen. Bei Überdosierung besteht die Gefahr des Ergotismus. Falls eine Blutung nicht auf diese Weise zu stillen ist, kommt als wirksamste Massnahme die Abrasio in Frage. Sie ist beim myomatösen Uterus mit besonderer Vorsicht durchzuführen. Bei Metrorrhagien ist sie zur Klärung der Diagnose oft erforderlich. Versagen alle diese Mittel, so bleibt nur noch die Einlage von Radium, die Röntgenbestrahlung oder die Uterusexstirpation.

Die symptomatische Behandlung von Dysmenorrhöen beim Uterus myomatosus ist nur in leichten Fällen mit Bettruhe möglich. Werden schmerzstillende Präparate erforderlich, so ist die Indikation zur aktiven Therapie gegeben. Die symptomatische Behandlung kommt also praktisch nur in Betracht bei myomatösen Uteri bis zur Faustgrösse mit weniger starken Blutungsstörungen oder leichten Dysmenorrhöen.

Die Möglichkeiten einer konservativen Therapie des myomatösen Uterus ohne Hormone werden negiert (28). Es wurden Versuche gemacht mit Diätkuren, Fastenkuren, Hydrotherapie, Aderlassen, salinischen Abführmitteln und Heilbädern, ohne dass allgemein gültige, anwendbare Erfolge zu verzeichnen gewesen wären.

Die Untersuchungen über die innersekretorisch-hormonale Myomätiologie veranlassten viele Autoren zu einer Hormonbehandlung der Myome mit Antagonisten der oestrogenen Hormone. Dazu kann man auch die von DIETEL und BAUER verabreichten Präparate aus Mamma lactans rechnen, über deren Zusammensetzung und Prinzip sich aber nichts Genaues aussagen lässt (9).

Durchgesetzt hat sich bisher nur die Behandlung mit dem männlichen Keimdrüsenhormon, dem Testosteron, oder anderen androgenen Substanzen. BLEIER erreichte mit 300 bis 1600 mg Androgen-Estern nach Monaten eine Rückbildung der Myome und Blutungsstop. Die Operationsquote betrug 10 % (4). Auf dem Umweg über die Hypophyse schränken diese Substanzen die Überproduktion von Follikelhormon ein (42, 44). Nachteile sind die über viele Monate erforderliche Behandlung und die sich häufig daraus ergebenden Nebenerscheinungen einer Virilisierung.

THIESEN gab bei Uteri myomatosi bis zu Faustgrösse 50 bis 100 mg Progesteron pro Zyklus i. m. Es wurde stets ein Wachstumsstillstand erzielt. Ein deutliches Kleinerwerden der Myome und Regulierung der Blutungen wurden nur gelegentlich erreicht. Nebenerscheinungen traten nicht auf. Im Klimakterium wurden als ätiologische Therapie jeweils 50 mg Testosteron und 50 mg Corpus-luteum-Hormon i. m. verabreicht, im Praeklimakterium 50 bis 100 mg in gleicher Weise (42).

Zur Strahlenbehandlung des Uterus myomatosus sind die Gammastrahlen des Radiums und die Röntgenstrahlen zur Ausschaltung der Ovarialfunktion geeignet. Beide haben also mehr oder weniger starke Auswirkungen auf den Allgemeinzustand. Zur alleinigen Ausschaltung der Uterusschleimhaut wird die Radiumbestrahlung unter Verwendung der Betastrahlen (Monelfilterung) angewandt (35, 39).

Erfolgssicherer als die intrauterine Betabestrahlung ist jedoch die Bestrahlung die einen allmählichen oder völligen Ausfall der Ovarialfunktion zur Folge hat. Die Gammastrahlung wirkt auf Schleimhaut, Myom und Ovarium mit abnehmender Intensität nach der Peripherie, ist jedoch bei den nicht seltenen submukösen Myomen kontraindiziert. Hier kann als Strahlentherapie die Röntgen-Ovarialbestrahlung mit ihrer indirekten blutungsstillenden Wirkung über das Ovarium zur Anwendung kommen. Die Wirkung auf das Myom selbst ist hierbei gering (35).

Alle aktinischen Massnahmen haben jedoch den schwerwiegenden Nachteil, dass sie auf Grund der Beobachtungen von RIES u. a. zu einer Häufung von malignen Folgeerkrankungen führen (35). - Neben den erforderlichen Vorbedingungen für eine Strahlenbehandlung spielt auch das Alter eine Rolle. Vor dem 45. Lebensjahr sieht man im allgemeinen von einer Strahlenbehandlung ab, es sei denn, eine Operation ist absolut kontraindiziert (28, 35, 37).

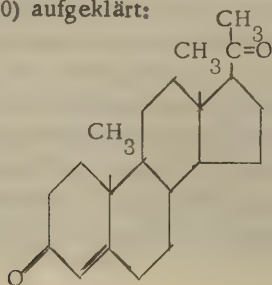
Die operative Behandlung der leichten Myomatosis uteri ist wie die Strahlenbehandlung die letzte Möglichkeit zur Beseitigung starker Beschwerden oder unstillbarer Blutungen. Vorteile sind die Erhaltung der ovariellen Funktion, bei konservativem Vorgehen auch die einer restlichen Menstruation sowie die Beseitigung der Krankheitsursache (3). Nachteile sind die erhöhte Mortalität gegenüber der Strahlenbehandlung und gelegentlich postoperative Beschwerden. Bei der Myomatosis uteri bis Faustgrösse ist vaginales und abdominales Vorgehen möglich. Über den Operationsmodus wird von Fall zu Fall entschieden.

b) Die Gestagene

α. Natürliche Gestagene

Das natürliche Lutealhormon, Progesteron, ist das hauptsächlichste, gestagene wirksame Hormon im Organismus. Es dient der Vorbereitung und Erhaltung der Schwangerschaft.

Seine Konstitution wurde 1933 - 1934 von BUTENANDT (2, 5) und von FERNHOLZ (2, 10) aufgeklärt:



PROGESTERON

Über die Bildungszentren ist bekannt, dass bereits der sprungreife Graaf'sche Follikel etwa zwei Tage vor der Ovulation grössere Mengen an Progesteron produziert. Im Corpus luteum findet man die grösste Progesteronbildung zwischen dem siebten und achten Tage nach der Ovulation. Schon vom zweiten Schwangerschaftsmonat an enthält die Placenta relativ grosse Mengen an Progesteron, die im weiteren Verlauf der Schwangerschaft noch mehr ansteigen (47).

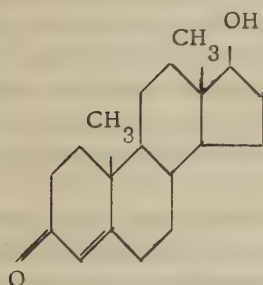
Progesteron wird hauptsächlich in der Leber und wahrscheinlich auch in den Nieren inaktiviert. Die Ausscheidung der inaktivierten Stoffe geschieht durch den Harn, zum Teil jedoch auch durch die Galle. Auf Grund von Tierversuchen ist ein enterohepatischer Kreislauf anzunehmen (47). Von grosser Bedeutung ist das Progesteron bei der Biosynthese der Sexualhormone.

Lange Zeit wurde Progesteron als das einzige, natürlich vorkommende Gestagen angesehen. 1954 wurde dann in der Kaufmann'schen Klinik aus sprungreifen Follikeln, Corpora lutea und Placenten eine weitere Substanz isoliert, die ähnliche chemische Eigenschaften besitzt wie Progesteron (47, 49). Wie die Versuche zeigten, handelt es sich hier um einen Metaboliten des Progesterons (47, 50). Diese Substanz ist ein Gemisch der 20α - und 20β -Isomeren des Δ^4 -3-Ketopregnen-20-ol (32, 51). Das $20-\Delta^4$ -3-Ketopregnen- 20α -ol ist das wirksamere der beiden Hormone. Es erwies sich als etwas weniger wirksam als das Progesteron.

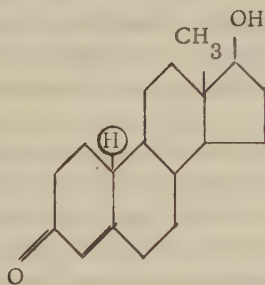
B. Synthetische Gestagene

In letzter Zeit fand man zahlreiche halbsynthetische Stoffe mit gestagener Wirkung; eine auffallend starke progestative Aktivität zeigte sich vor allem bei Derivaten des 19-Nor-Testosterons (7, 45). Sie haben deshalb eine grosse therapeutische Bedeutung gewonnen.

Auch der Mineral- und Eiweisstoffwechsel wird von ihnen beeinflusst.



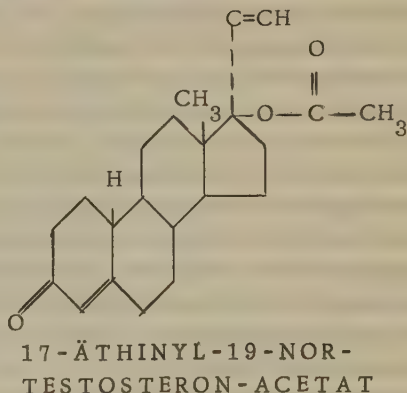
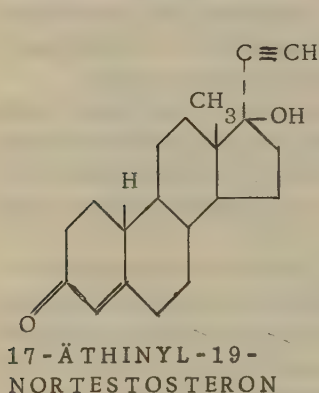
TESTOSTERON



19-NOR-TESTOSTERON

Die androgene Wirkung der Norsteroiden führt bei therapeutischen Dosen im allgemeinen kaum zu Virilisierungserscheinungen. Im Tierversuch (26) und beim Menschen (13) wurden allerdings nach Gaben von Norsteroiden in der Gravidität Maskulinisierungserscheinungen an weiblichen Feten beobachtet. Deshalb dürfen diese Stoffe während der Schwangerschaft nicht verabreicht werden.

Im folgenden werden die beiden Derivate der Nortestosteronreihe beschrieben, die in der Poliklinik der I. Universitäts-Frauenklinik München bei Frauen mit Uterus myomatosus bis zu Faustgrösse Anwendung fanden.



1. Äthynyl-Nortestosteron übertrifft selbst in oraler Form die gestagene Wirksamkeit von Progesteron i. m. (32).

Eine sekretorische Umwandlung des proliferierenden Endometrium beginnt nach insgesamt 60 - 70 mg Äthynyl-Nortestosteron oral (14). Nach einer Gesamtdosis von 150 mg kommt es zu einer guten sekretorischen Umwandlung des proliferierenden Endometrium. Eine höhere und länger dauernde Medikation führt zu einer dezidualen Umwandlung der Schleimhaut (17, 46).

Äthynyl-Nortestosteron besitzt einen starken thermogenetischen Effekt. Schon nach 5 mg pro Tag entsteht der für 20 mg Progesteron typische Temperaturanstieg (11, 17). Auch in der zweiten Phase der Schwangerschaft, in der die Basaltemperatur niedrig ist wie in der Follikelphase des Zyklus, lässt sich mit 30 mg Äthynyl-Nortestosteron ein wirksamer thermogenetischer Effekt erzielen (22).

Im Ham kommt es, im Gegensatz zum Progesteron, zu keiner erhöhten Pregnandiolausscheidung; die 17-Ketosteroide bleiben ebenfalls unbeeinflusst (17). Dagegen sind Einzelfractionen der Oestrogene leicht vermehrt nachweisbar, so dass die Möglichkeit einer teilweisen Umwandlung von Nortestosteronverbindungen in Oestrogene angenommen wird (17, 40).

KAISER stellte fest, dass die Menstruation durch Verlängerung der Sekretionsphase bei einer täglichen Dosis von 10 - 15 mg Äthynyl-Nortestosteron oral zusammen mit entsprechenden Oestrogengaben verschoben werden kann. Die Blutung setzt jeweils ein bis zwei Tage nach dem Absetzen der Medikation ein (17).

GREENBLATT und Mitarb. (12) berichteten, dass Äthynyl-Nortestosteron bei einer täglichen oralen Dosis von 20 bis 30 mg eine normale Menstruation verzögern und somit eine Scheinschwangerschaft (bis zu einer Dauer von 7 Monaten und länger) erzeugen kann. Eine solche Verzögerung kann sich günstig bei Endometriosen, Menorrhagien etc. auswirken.

Durch den klinischen Menstruationsverschiebungstest bei der Frau wurde in-

zwischen gesichert, dass Äthinyl-Nortestosteron (dasselbe gilt auch für Äthinyl-Nortestosteron-Acetat), im Gegensatz zu Progesteron, zur Verlängerung einer Sekretionsphase nicht unbedingt mit Oestrogenen kombiniert werden muss (18, 19, 29).

Auch bei funktionellen Blutungen verbessert eine Kombination mit Oestrogenen den Effekt der Nortestosteronverbindungen nicht so eindeutig wie beim Progesteron (30). Deshalb werden oestrogene Begleitwirkungen angenommen, zumal auch am Endometrium der Frau proliferative Effekte nachweisbar sein sollen (30).

Äthinyl-Nortestosteron findet vor allem Anwendung bei der Behandlung funktioneller Blutungen. Innerhalb weniger Tage kommen die Blutungen bei einer täglichen oralen Dosis von 15 - 20 mg zum Stehen. In therapeutischen Dosen führt das Präparat nicht zu Nebenerscheinungen (17, 30).

Die Ovulation konnte bei einer täglichen Dosis von 10 - 15 mg oral gehemmt werden, wenn mit der Medikation bis zum 6. Zyklustag begonnen wurde. Beim Medikationsbeginn ab 9. Zyklustag war kein Effekt zu beobachten (25, 30). Die Auslösung einer Ovulation bei zyklusgestörten oder sterilen Frauen gelang nur in 0,6 bis 0,8 % mit einer täglichen Dosis von 0,5 bis 10 mg über 2 bis 14 Tage alle vier Wochen (25). (Dasselbe gilt auch für Äthinyl-Nortestosteron-Acetat). In anderen Fällen wurde die Ovulation mit 5 bis 50 mg Äthinyl-Nortestosteron täglich über den ganzen Zyklus unterdrückt. Die anschliessenden Menstruationen waren normal. In 20 % trat bei vorher unfruchtbaren Frauen eine Schwangerschaft ein, nachdem die Gestagenzufuhr aufgehört hatte (36).

2. Äthinyl-Nortestosteron-Acetat ist das zur Zeit stärkste Gestagen. Es wurde bei der Frau im Grundversuch nach KAUFMANN getestet. POTS (33) berichtete, dass mit Gesamtdosen von 5 mg innerhalb von 10 Tagen eine unvollständige Transformation des Endometrium zustande kommt, während sich die Schleimhaut nach Gesamtdosen von 10 - 20 mg in normaler Sekretionsphase befand. Es wurde damit eine 10fach stärkere Wirkung gegenüber Äthinyl-Nortestosteron beobachtet. Schon bei der niedrigsten Dosis von 1 mg täglich trat der starke thermogenetische Effekt hervor.

Äthinyl-Nortestosteron-Acetat besitzt in wesentlich stärkerem Masse als Progesteron eine lokal-hemmende Wirkung auf die Epithelproliferation und eine zentral-hemmende Wirkung auf die Gonadotropinausschüttung des Hypophysenvorderlappens (23). Drüsenepithel und Stroma eines-proliferierenden Endometrium reagieren auch auf oral oder parenteral zugeführte Gestagene mit einer Abnahme der Mitosenzahl (20) (s. Abb. 1, Seite 16). Es handelt sich dabei um einen peripheren Effekt, der bei der künstlichen Herstellung eines zyklusgerechten Endometrium nach Beginn der Progesteronverabreichung ebenfalls eintritt (20).

Ein starker cytostatischer Effekt fand sich bei der Prüfung der Zahl der Mitosen des Korpuscarcinoms des Uterus. Nach einer 14-tägigen Medikation von 30 mg Äthinyl - Nortestosteron - Acetat: täglich oral mit oder ohne Oestrogenzusatz ging die Zahl der Mitosen im Korpuscarcinom jeweils durchschnittlich um die

Hälfte zurück (21).

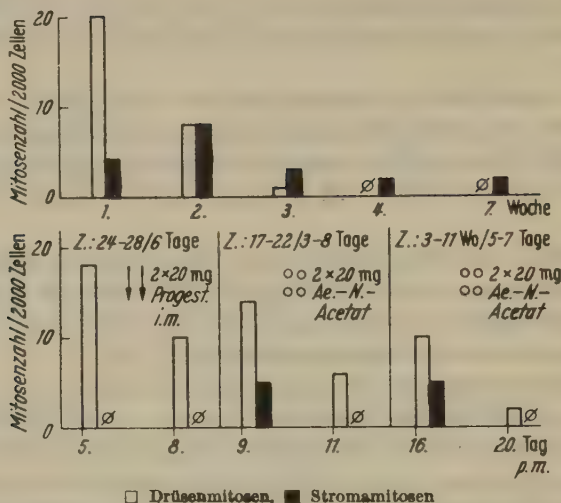


ABBILDUNG 1: a) Mitosenzahl in Drüsen und Stroma während des Zyklus.
b) Mitosenzahl in Drüsen und Stroma nach Verabreichung von Gestagenen auf proliferierende Endometrien (20).

Histologisch fand sich eine bessere Ausreifung, vor allem eine verstärkte Sekretionsleistung des Epithels, Auflockerung des Stromas, Zunahme der PAS-positiven Substanzen und eine herabgesetzte Polymorphie (21). Neben der bekannten zentralen Bremswirkung der Gestagene wurde eine direkte lokale Hormonwirkung auf den Tumor angenommen (21).

γ. Firmenpräparate, die bei der Gestagenbehandlung der Myomatosis uteri zur Anwendung kamen:

Substanz	Applikationsform	Präparatnahme
1. Äthinyl-Nortestosteron	Tabletten à 5 mg	Primolut N - Schering
2. Äthinyl-Nortestosteron-Acetat	Tabletten à 2 mg à 5 mg	(SH 420 - Schering)
3. 0,01 mg Äthinyl-oestradiol + 2 mg Äthinyl-Nortestosteron-Acetat	Tabletten	Primosiston - Schering

B. SPEZIELLER TEIL

I. FREQUENZ DER MYOMATOSIS UTERI

Im Zeitraum von März 1958 bis März 1960 fanden sich 120 Fälle von Uterus myomatosus bis zu Faustgrösse im Krankengut der Poliklinik der I. Universitäts-Frauenklinik München (ungerade Nummern der Krankenblätter). Die Zahl der in dieser Zeit in der einen Hälfte der Poliklinik gynäkologisch behandelten Frauen betrug 6981; die 120 Fälle mit geringgradiger Myomatosis uteri entsprechen also 1,72 % der Gesamtfrequenz.

Zum Vergleich der 1958/1960 angewandten Behandlungsverfahren gegenüber früheren Jahren wurde zweimal die gleiche Anzahl von Fällen aus den Jahren 1953/1954 und 1955/1956 herangezogen.

Von November 1953 bis November 1954 (Direktor Professor Dr. H. Eymér) fanden sich 120 Fälle von geringgradiger Myomatosis uteri unter insgesamt 2127 Patientinnen (= 5,65%) und von Februar 1955 bis Februar 1956 (Direktor Professor Dr. W. Bickenbach) 120 Fälle von geringgradiger Myomatosis uteri bei einer Gesamtfrequenz von 2657 Patientinnen (= 4,51%).

II. DIE BEHANDLUNGSVERFAHREN 1958/1960

Bei den 120 Fällen von geringgradiger Myomatosis uteri zwischen März 1958 und März 1960 kamen ausser bei einigen nicht behandlungsbedürftigen Fällen mehrere therapeutische Massnahmen zur Anwendung. Sie sind der Tabelle 1, Seite 18, zusammengefasst zu entnehmen.

92 mit Gestagenen behandelten Fällen stehen 28 mit anderen Massnahmen bzw. unbehandelte Fälle gegenüber. Die Casuistik dieser Fälle ist in den Tab. 2 - 7 wiedergegeben.

TABELLE 1: Therapeutische Massnahmen bei 120 Fällen von Myomatosis uteri
(März 1958 - März 1960)

Therapeutische Massnahmen	Anzahl der Fälle	Primär- oder Secundärbehand- lung
Abrasio	8	6 primär 2 nach erfolgloser Gestagen- behandlung
Abrasio - Radiumeinlage	11	7 primär 4 nach erfolgloser Gestagen- behandlung
Abrasio - Röntgenmeno- lipsierung	3	1 primär 2 nach erfolgloser Gestagen- behandlung
Uterusexstirpation	8	3 primär 5 nach erfolgloser Gestagen- behandlung
Testosteronbehandlung	4	3 primär 1 nach erfolgloser Gestagen- behandlung
Gestagenbehandlung	78	67 primär 11 nach Abrasio
Unbehandelt	8	-
Summe:	120	

a) Casuistik der nicht mit Gestagenen behandelten Fälle (28 Fälle)

α. TABELLE 2: Symptomloser oder symptomarmer Uterus myomatosus (8 Fälle)

Krbl.Nr.	Alter	Uterusgrösse	Symptome	Therapie
1347/58	45	gut faustgross	Geringer Blasendruck	Kontrolluntersuchungen
2749/58	47	kleinfaustgross	Leichte Unterleibsbeschwerden	Kontrolluntersuchungen
5573/58	44	gut gänseeigross	-	-
5511/58	39	faustgross	-	-
6037/58	45	faustgross	-	-
1405/59	47	kleinfaustgross	Fluor	Fluorbehandlung
5811/59	48	faustgross	Geringe Unterleibsbeschwerden re.	Kontrolluntersuchungen
79/60	44	faustgross	Geringer Blasendruck	-

β, TABELLE 3: Primäre Abrasio (6 Fälle):

Krbl.Nr.	Alter	Uterusgrösse	Symptome	Therapie
2057/58	42	kleinfaustgross	Anaemie; starke Blutung	Abrasio. Später Entfernung einer Follikelcyste re. + Adnexe li.
3509/58	49	gut gänseeigross	Verstärkte Periodenblutungen, Zwischenblutungen	Abrasio
4353/58	49	kleinfaustgross	Zwischenblutungen	Abrasio
4301/58	39	faustgross	Verstärkte Periodenblutungen, Zwischenblutungen	Abrasio
1507/55	38	faustgross	Verstärkte Periodenblutungen	Abrasio
4181/59	46	kleinfaustgross	Unregelm. Blutungen, Kontaktblutungen, geringe Portioerosion	Abrasio

γ. TABELLE 4: Primäre Abrasio mit anschliessender Radium - Einlage (op. Abt.) (7 Fälle)

Krbl. Nr.	Alter	Uterusgrösse	Symptome	Therapie
1445/58	50	faustgross	Starke klimakter. Blutungen	Abrasio - Radium-Einlage
1671/58	50	faustgross	Starke klimakter. Blutungen, Zustand nach 2 Abrasionen ausserhalb	" "
2939/58	54	kleinfaustgross	Mehrmonatige Dauerblutung	" "
2897/58	51	gut faustgross	Verstärkte Periodenblutungen, Zwischenblutungen	" "
3593/58	50	faustgross	Dauerblutung, Cervicalpolyp	" "
4289/58	46	faustgross	Starke klimakter. Blutungen	" "
431/59	47	faustgross	Starke Dysmenorrhöen	" "

δ. TABELLE 5: Primäre Abrasio mit anschliessender Röntgenmenolipsterung (Strahlenabt.) (1 Fall)

Krbl. Nr.	Alter	Uterusgrösse	Symptome	Therapie
2179/58	51	faustgross	Starke klimakter. Blutungen, Abrasio erfolglos, BKS 57/83, allg. Inoperabilität	Abrasio - Röntgenmenolip- sterung

ε. TABELLE 6: Primäre Uterusexstirpation (3 Fälle)

Krbl. Nr.	Alter	Uterusgrösse	Symptome	Therapie
55/59	52	faustgross	Mehrmonatige Zwischenblutun- gen, erfolglose Abrasio	Supravag. Uterusamputation, Entfernung d. entzündl. ver- änderten re. und li. Adnexe
225/60	46	gut faustgross	Periode zu stark + häufig, Cer- vicalpolyp	Uterusexstirpation, Adnectecto- mie re., Haemotosalpinx re. eröffnet
1387/60	35	faustgross	3jährige starke, unregelm. Perio- denblutungen, Schiebeschmerz	Herausnahme des Uterus u. einer Haemotosalpinx re. und li.

J. TABELLE 7: Primäre Testosteronbehandlung (3 Fälle)

1. KrbI.Nr. 2269/58, 42 Jahre. Uterus kleinfaustgross.
Praemenstruelle Brust- und Unterleibsbeschwerden.
Testoviron bucc. 2 x 2 mg täglich.
2. KrbI.Nr. 5797/59, 44 Jahre. Uterus kleinfaustgross.
Blutung nach 8monatiger Amenorrhoe. Testoviron bucc. 2 mg täglich
3. KrbI.Nr. 403/60, 47 Jahre. Uterus kleinfaustgross.
Zu häufige, sehr schmerzhaftes Periodenblutungen. Testoviron bucc.
5 mg täglich.

b) Gestagenbehandlung (92 Fälle)

Die Ergebnisse sind in den Tabellen 8 - 15 zusammengefasst wiedergegeben. Die meisten Frauen mit geringgradiger Myomatosis uteri aus den Jahren 1958/60 wurden mit Gestagenen behandelt. Von den 92 Frauen war bei 67 die ausschliessliche Gestagenbehandlung erfolgreich. 11 Frauen erhielten Gestagene zur Zyklusregulation und Recidivprophylaxe nach einer Primärabrasio wegen starker Blutungen. In 14 Fällen führte die Gestagenbehandlung nicht zur Beschwerdefreiheit; in 13 Fällen musste zu operativen oder aktinischen Massnahmen gegriffen werden, in einem Fall waren Testosteroninjektionen den Gestagenen überlegen (s. Tab. 8).

TABELLE 8: Übersicht über die Gestagenbehandlung bei 92 von 120 Fällen von geringgradiger Myomatosis uteri (März 1958 - März 1960)

Therapeutische Massnahmen	Anzahl d. Fälle	Prozentualer Anteil am Gesamtkrankengut
1. Gestagenbehandlungen	92	76,6 %
2. Erfolgreiche Gestagenbehandlungen	78	65,0 %
a. Ausschliessliche Gestagenbehandlungen	67	55,8 %
b. Primärabrasio + Gestagenbehandlungen	11	9,2 %
3. Erfolglose Gestagenbehandlungen	14	11,6 %

1. ERFOLGREICHE GESTAGENBEHANDLUNG (78 Fälle):

Betrachtet man die 67 ausschliesslich mit Gestagenen behandelten Fälle und die 11 Gestagenfälle mit Primärabrasio im Hinblick auf die Symptome und Beschwerden, die sie vor Behandlungsbeginn verursachten, so lassen sich vier grosse Gruppen unterscheiden (s. Tab. 9).

CASUISTIK:

a) Erfolgreiche Behandlung ausschliesslich mit Gestagenen (67 Fälle)

Entsprechend der Gruppensystematik der Tab. 9 (a-d) sind die 67 ausschliesslich mit Gestagenen behandelten Fälle in den Tabellen 10 - 15 zusammengestellt. Tab. 10 zeigt die Fälle mit primärer Blutstillung und Recidivprophylaxe bei Dauerblutungen. Tab. 11 gibt die im blutungsfreien Intervall im Sinne der Zyklusregulierung behandelten Fälle wieder. Tab. 12 zeigt die Fälle mit verstärkten, vierwöchigen Periodenblutungen und Tab. 13 die Fälle mit verstärkten Periodenblutungen mit Dysmenorrhöen. Tab. 14 zeigt die Fälle mit verstärkten und zu häufigen Periodenblutungen und Tab. 15 die Fälle mit verstärkten, unregelmässigen Periodenblutungen (s. S. 23 - 32).

TABELLE 9: Symptomatik bei den erfolgreich mit Gestagenen behandelten Fällen von geringgradiger Myomatosis uteri (78 Fälle)

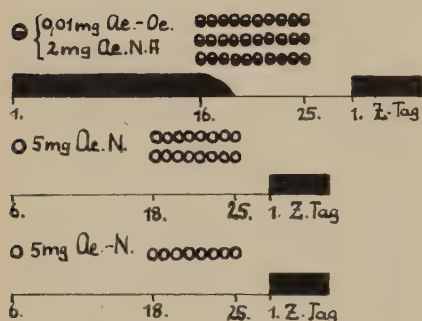
Beschwerden bei geringgradiger Myomatosis uteri	Anzahl d. Fälle	Ausschliessl. Gestagenbehandlung	Primärabrasio + Gestagenbehandlung
a. Dauerblutungen	28	21	7
b. Verstärkte, vierwöchige Periodenblutungen	18	15	3
c. Verstärkte, zu häufige Periodenblutungen	12	12	-
d. Verstärkte, unregelmässige Periodenblutungen	20	19	1
Summe:	78	67	11

TABELLE 10: Primäre Blutstillung und Recidivprophylaxe mit Gestagenen bei Dauerblutungen und geringgradiger Myomatosis uteri (14 Fälle)

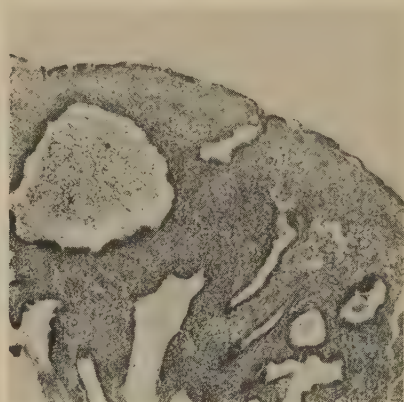
Krbl. Nr.	Alter	Blutstillung	Recidivprophylaxe	Behandlungsdauer in Monaten
1403/58	59	8x2 Tabl. Primolut N tgl.	Primolut N 2 Tabl. tgl. vom 22. -26. Zyklustag	8
1555/58	47	Aethinyl-Nortest. -Acet. 10 mg tgl. 4 Tage lang	Primolut N 1 Tabl. tgl. vom 22. -26. Zyklustag	6
3089/58	47	Primolut N tgl. 2 Tabl. 20x Progynon C tgl. 2 Tabl.	Primolut N 1 Tabl. tgl. vom 22. -26. Zyklustag	3
3999/58	42	Primosisiston 2 Tabl. tgl.	Primosisiston 2 Tabl. tgl. vom 18. -26. Zyklustag	6
4093/58	46	Primolut N 2 Tabl. tgl. 20x Progynon C 2 Tabl. tgl.	-	1
57/59	44	Primolut N 2 Tabl. tgl. 7 Tage lang	Primolut N 1 Tabl. tgl. vom 18. -26. Zyklustag	2
1321/59	40	7x Primolut N 2 Tabl. tgl.	Primolut N 1 Tabl. tgl. vom 22. -26. Zyklustag	2
4225/59	46	10x Primolut N 3 Tabl. tgl.	-	1
4269/59	44	10x Primosisiston 3-2 Tabl. tgl.	Primosisiston 2 Tabl. tgl. vom 18. -26. Zyklustag	1
5845/59	48	15x Primosisiston 2 Tabl. tgl.	Primolut N 1 Tabl. tgl. vom 18. -26. bzw. 22. -26. Zyklustag	4
5893/59	49	10x Primolut N 2 Tabl. tgl. und 14x Primosisiston 2 Tabl. tgl.	Primolut N 1-2 Tabl. tgl. vom 12. -26. bzw. 18. -26. Zyklustag	9
6299/59	50	20x Aethinyl-Nortest. -Acet. 3 mg tgl. Progynon C 2 Tabl. tgl.	Aethinyl-Nortest. -Acet. 2 bzw. 4 mg vom 16. -26. bzw. 18. -26. Zyklustag	4
6417/59	45	20x Aeth. -Nortest. -Acetat 7 mg tgl.	Aethinyl-Nortest. -Acetat 5 mg tgl. 17. -26. Zyklustag	2
1029/60	45	3x Primosisiston 2 Tabl. tgl.	Primosisiston 2 Tabl. tgl. vom 18. -26. Zyklustag	4

Zu Tabelle 10:

ABBILDUNG 2: a) Behandlungsschema einer typischen klimakterischen Blutung bei leichter Myomatosis uteri
b) Schleimhautbild nach der Behandlung



2 a



2 b

Zunächst wurde die fehlende Corpus-luteum-Phase substituiert und gleichzeitig ein 10 - 12-tägiges blutungsfreies Intervall erzielt. Die hyperplastische Schleimhaut reagierte in solchen Fällen im allgemeinen mit einer praedecidualen Umwandlung des Stromas und mit einem Drüsenaufbau, der etwa dem in der Decidua compacta entspricht. -

Die Recidivprophylaxe wurde nach der sogenannten hormonalen Curettage vom 18. - 25. Tag nach Beginn der menstruationsähnlichen Blutung durchgeführt.

TABELLE 11: Zyklusregulierung im blutungsfreien Intervall bei klimakterischen Blutungen und geringgradiger Myomatosis uteri (7 Fälle)

Krbl.Nr.	Alter	Zyklusregulierung mit:	Behandlungsdauer in Monaten
1945/58	49	Primolut N 1 Tabl. tgl. vom 18. -25. Zyklustag	4
2219/58	46	Primolut N 1 Tabl. tgl. vom 18. -25. Zyklustag	4
3319/58	52	Primolut N 1 Tabl. tgl. vom 18. -25. Zyklustag	4
1809/59	49	Primolut N 1 Tabl. tgl. vom 18. -25. Zyklustag sowie vom 22. -26. Zyklustag	4
2711/59	47	Primolut N 2 Tabl. tgl. vom 18. -26. Zyklustag	2
2877/59	46	Aethiny1-Nortest.-Acetat 3 mg tgl. vom 16. -26. Zyklustag	1
6723/59	48	Primolut N 1 Tabl. tgl. vom 18. -26. Zyklustag bzw. vom 22. -26. Zyklustag	3

TABELLE 12: Erfolgreiche Beeinflussung der Blutungsstärke bei verstärkten vierwöchigen Periodenblutungen und gering-gradiger Myomatosis uteri (10 Fälle)

Krbl.Nr.	Alter	Verminderung der Blutungsstärke mit:	Behandlungsdauer in Monaten
257/55	47	Primolut N 1 Tabl. tgl. vom 19. -25. Zyklustag	1
5507/58	39	Primolut N 1 Tabl. tgl. vom 18. -26. Zyklustag	3
821/59	44	Primolut N 2 Tabl. tgl. vom 22. -26. Zyklustag bzw. 1 Tabl. tgl. vom 22. -26. Zyklustag	4
3413/59	42	Primolut N 2 Tabl. tgl. vom 19. -26. Zyklustag	1
4009/59	44	Primolut N 2 Tabl. tgl. vom 18. -26. Zyklustag	2
4239/59	46	Primolut N 1 Tabl. täglich } vom 18. -25. Zyklustag Aeth. -Nortest. -Acet. 4 mg tgl.	9
4759/59	39	Aeth. -Nortest. -Acet. 4 mg tgl. vom 22. -26. Zyklustag, dann Primolut N 1 Tabl. tgl. vom 18. -25. Zyklustag	5
5431/59	44	Prim. N 1 Tabl. tgl. vom 18. -25. Zyklustag, dann Aeth. -Nortest. -Acet. 10 mg tgl. v. 12. -25. Zyklustag	3
5855/59	50	Aeth. -Nortest. -Acet. 5 mg tgl. v. 6. -26. Zyklustag, Primolut N 1 Tabl. tgl. vom 18. -25. bzw. 22. -26. Zyklustag	6
85/60	43	Primolut N 1 Tabl. tgl. vom 18. -25. Zyklustag	1

TABELLE 13: Verstärkte vierwöchige Periodenblutungen mit Dysmenorrhöen bei geringgradiger Myomatosis uteri
(5 Fälle)

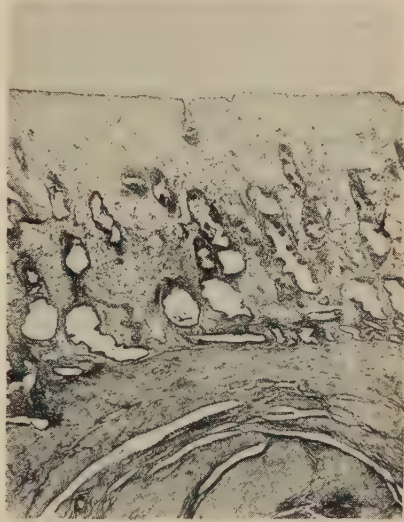
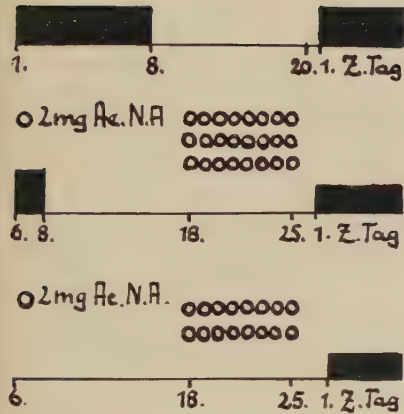
Krbl.Nr.	Alter	Verminderung der Blutungsstärke mit:	Verhalten d. Dysmenorrhoe	Behandlungsdauer in Monaten
1505/55	47	Primolut N 2 Tabl. tgl. vom 18. -26. Zyklustag	gebessert	1
939/57	43	Primolut N 1 Tabl. tgl. vom 18. -26. Zyklustag	gebessert	4
2497/59	48	Primolut N 1 Tabl. tgl. vom 18. -25. und 22. -26. Zyklustag	nicht gebessert	8
395/60	47	Aeth. -Nortest. -Acet. 3 mg tgl. v. 17. -26., Primolut N 1 Tabl. tgl. v. 18. -25. Zyklustag	nicht gebessert	5
639/60	42	Primolut N 1 Tabl. tgl. vom 18. -26. Zyklustag, Aeth. -Nortest. -Acet. 2 mg tgl. vom 10. -26. Zyklustag	nicht gebessert	2

TABELLE 14: Zu häufige und verstärkte Periodenblutungen bei geringgradiger Myomatosis uteri (12 Fälle)

Krbl.Nr.	Alter	Zyklusregulierung mit:	Monate	Behandlungsdauer
4369/58	54	Primolut N 3 Tabl. tgl. vom 18. -26. Zyklustag,		2
		Primolut N 2 Tabl. tgl. vom 16. -26. Zyklustag		
5911/58	45	Primolut N 2 Tabl. tgl. vom 10. -26. Zyklustag		3
747/59	46	Primolut N 2 Tabl. tgl. vom 18. -26. Zyklustag,		4
		1 Tabl. tgl. vom 22. -26. Zyklustag		
1413/59	48	Primolut N 2 Tabl. tgl. vom 6. -26. Zyklustag,		5
		Primosiston 2 Tabl. tgl. vom 10. -25. Zyklustag		
1515/59	48	Primolut N 2 Tabl. tgl. vom 18. -26. Zyklustag		2
1715/59	46	Aeth. -Nortest. -Acet. 4 mg tgl. vom 20. -25. Zyklustag,		13
		Primolut N 2 Tabl. tgl. vom 18. -25. Zyklustag		
2315/59	34	Aeth. -Nortest. -Acet. 7 mg tgl. vom 16. -26. Zyklustag,		3
		Primolut N 2 Tabl. tgl. vom 16. -25. Zyklustag		
3727/59	38	Primolut N 2 Tabl. tgl. vom 18. -26. Zyklustag		1
4349/59	45	Aeth. -Nortest. -Acet. 2 mg tgl. vom 18. -26. Zyklustag,		2
		Primolut N 2 Tabl. tgl. vom 18. -25. Zyklustag		
5945/59	45	Aeth. -Nortest. -Acet. 5 mg tgl. vom 16. -26. Zyklustag,		2
		Primolut N 1 Tabl. tgl. vom 22. -26. Zyklustag		
663/60	41	Primolut N 1 Tabl. tgl. vom 18. -26. Zyklustag,		2
		Aeth. -Nortest. -Acet. 2 mg tgl. vom 10. -26. Zyklustag		
1531/60	42	Primosiston 2 Tabl. tgl. vom 18. -25. Zyklustag		3

Zu Tabelle 14:

- ABBILDUNG 3: a) Behandlungsschema bei verstärkter, zu häufiger Periodenblutung und leichter Myomatosis uteri
 b) Schleimhautbild über einem Myomknoten nach der Behandlung



Äthynyl-Nortestosteron, Äthynyl-Nortestosteron-Acetat oder Primosiston-tabletten vom 16. bzw. 18. - 26. Zyklustag an normalisierten die Zykluslänge. Die Blutungen verliefen auch schwächer, wenn wie hier die Myombildung das Endometrium nicht zu sehr in Mitleidenschaft zog. Eine Recidivprophylaxe wurde zumeist angeschlossen.

Histologisch resultierte praemenstruell eine mehr oder weniger typische Sekretionsphase mit teilweise erweiterten Drüsen.

TABELLE 15: Verstärkte und unregelmässige Periodenblutungen bei geringgradiger Myomatosis uteri (19 Fälle)

Krbl. Nr.	Alter	Zyklusregulierung mit:	Behandlungsdauer in Monaten
1261/58	43	Primolut N 2 Tabl. tgl. vom 18. -26. Zyklustag	2
4021/58	43	Primolut N 2 Tabl. tgl. vom 18. -26. Zyklustag, Aeth. -Nortest. Acet. 4 mg tgl. vom 22. -26. Zyklustag, Primolut N 1 Tabl. tgl. vom 22. -26. Zyklustag	4
4189/58	43	Primolut N 2 Tabl. tgl. vom 18. -26. Zyklustag	1
4673/58	54	Primolut N 1 Tabl. tgl. vom) Aeth. -Nortest. -Acet. 2 mg tgl. vom) 18. -25. Zyklustag Primolut N 1 Tabl. tgl. vom)	3
4707/58	47	Primolut N 2 Tabl. tgl. vom 18. bzw. 22. -26. Zyklustag	3
181/59	54	Primolut N 2 Tabl. tgl. vom 11. bzw. 18. -25. Zyklustag	3
943/59	52	Primolut N 1 Tabl. tgl. vom 18. -26. Zyklustag	3
959/59	52	Primolut N 1 Tabl. tgl. vom 18. -26. Zyklustag	2
1875/59	46	Primolut N 2 Tabl. tgl. vom) Aeth. -Nortest. -Acet. 3 mg tgl. vom) 18. -25. Zyklustag Primolut N 1 Tabl. tgl. vom)	12
2051/59	46	Primolut N 1 Tabl. tgl. vom 18. bzw. 22. -26. Zyklustag	5
4217/59	39	Primoston 2 Tabl. tgl. vom 22. -25. Zyklustag	3
4357/59	46	Primolut N 2 Tabl. tgl. vom 18. bzw. 22. -26. Zyklustag	2
5861/59	43	Primolut N 2 Tabl. tgl. vom 18. -26. Zyklustag	1

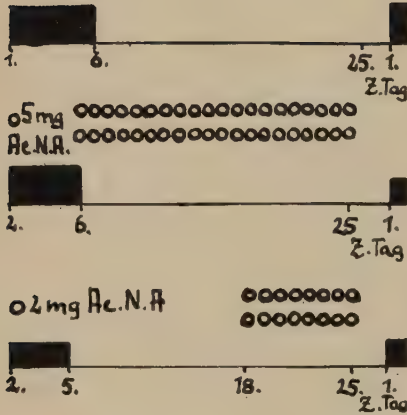
Fortsetzung nächste Seite

TABELLE 15: Fortsetzung von Seite 30

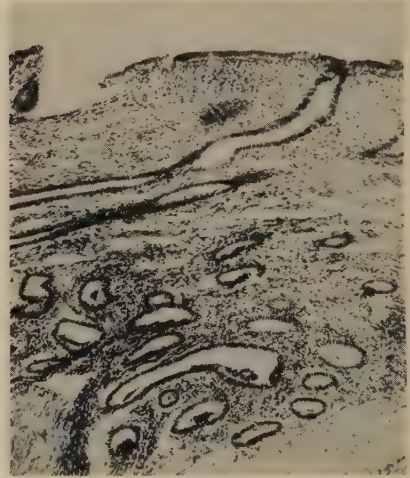
Krbl. Nr.	Alter	Zyklusregulierung mit:	Behandlungsdauer in Monaten
6139/59	49	Primolut N 1 Tabl. tgl. vom 18.-25. Zyklustag	3
6667/59	46	Primolut N 1 Tabl. tgl. vom 18.-25. Zyklustag	2
6885/59	45	Primolut N 2 Tabl. tgl. vom 18.-25. Zyklustag	1
71/60	45	Aeth.-Nortest.-Acet. 10 mg tgl. vom 6.-25. Zyklustag, Primoston 2 Tabl. tgl. vom 10.-26. Zyklustag	2
1015/60	44	Aeth.-Nortest.-Acet. 10 mg tgl. vom 16.-25. Zyklustag, 3 mg tgl. vom 16.-25. Zyklustag	2
1371/60	41	Aeth.-Nortest.-Acet. 2 mg tgl. vom 14.-26. Zyklustag, Primolut N 1 Tabl. tgl. vom 13.-26. Zyklustag	2

Zu Tabelle 15:

ABBILDUNG 4: a) Behandlungsschema einer hartnäckigen Hyper- und Dysmenorrhoe bei leichter Myomatosis uteri
b) Schleimhautbild nach der Behandlung



4 a



4 b

Täglich 10 mg Äthinylnortestosteron-Acetat hemmten bei einer Medikation vom 6. - 25. Zyklustag die Oestrogenstimulierung während des ganzen Zyklus. Die Endometrien waren dann prämenstruell weitgehend funktionslos oder nur in schwacher Sekretion. Die Blutungen aus einem solchen Endometrium verliefen im allgemeinen schwächer, und auch Dysmenorrhöen auf der Basis einer Endometriosis interna zeigten teilweise eine Besserung. Zur Recidivprophylaxe kamen die Nortestosteronverbindungen wiederum in der zweiten Zyklushälfte zur Anwendung.

2. ERFOLGREICHE GESTAGENBEHANDLUNG NACH PRIMÄRABRASIO (11 Fälle):

Von den 11 Primärabrasiones wurden 6 ausserhalb der Klinik vorgenommen, davon bei einer Patientin zweimal. 5 Abrasionen wurden in der Klinik durchgeführt. Die Gestagenbehandlung erfolgte jeweils in der Poliklinik.

CASUISTIK:

a) Abrasio ausserhalb (6 Fälle)

1. Krbl. Nr. 4385/58, 46 Jahre. Mehrmonatige unregelmässige Dauerblutungen. Gut faustgrosse Myomatosis uteri. Abrasio ausserhalb, ohne Erfolg. Gestagenbehandlung über drei Monate. Normale und regelmässige Periodenblutungen. (Ord.: Primolut N 2 Tabl. tgl. vom 19. -26. Zyklustag über 3 Zyklen.)
2. Krbl. Nr. 5957/58, 44 Jahre. Seit 1 Jahr langdauernde, starke Blutungen. Faustgrosser Uterus myomatosus. 2 Abrasionen im Abstand von 4 Wochen ausserhalb, erfolglos. Hb 76 %. Gestagenbehandlung über 5 Zyklen. Regelmässige normal starke Periodenblutungen. (Ord.: 3 x 1 Primosistonabl. tgl. zur Blutungsstillung. 1 Tabl. Primolut N tgl., einmal vom 19. -26., dreimal vom 22. -26. Zyklustag.)
3. Krbl. Nr. 949/59, 46 Jahre. Starke, unregelmässige Periodenblutungen bei gut gänseeigrosser Myomatosis uteri. Abrasio ausserhalb, erfolglos. Gestagenbehandlung über ein Jahr mit Unterbrechung. Regelmässige, normale Menstruationen. (Ord.: 1 Tabl. Primolut N tgl. über 4 Zyklen vom 19. -26. Zyklustag. Besserung. Behandlungspause. Dann 2 Tabl. Primolut N tgl. vom 6. -26. Zyklustag über 2 ganze Zyklen und 1 Tabl. vom 22. -26. Zyklustag über 3 Zyklen.)
4. Krbl. Nr. 4241/59, 37 Jahre. Starke Blutung. Abrasio ausserhalb, erfolglos. Faustgrosser Uterus myomatosus. Erneut leichte Dauerblutung. Gestagenbehandlung, Einregulierung des Zyklus. (Ord.: 10 Tage 3 x 1 Tabl. Primosiston.)
5. Krbl. Nr. 4941/59, 39 Jahre. Dreimonatige leichte Dauerblutung. Gut gänseeigrosser Uterus myomatosus. Abrasio ausserhalb, erfolglos. Gestagenbehandlung über 2 Zyklen. Einregulierung des Zyklus. (Ord.: 2 Tabl. Primolut N post abrasionem 10 Tage lang. 2 Tabl. Primosiston tgl. vom 16. -26. Tag des nächsten Zyklus.)
6. Krbl. Nr. 5567/59, 52 Jahre. Dauerblutungen in unregelmässigen Abständen. Faustgrosser Uterus myomatosus. Abrasio und Primosistoninjektion ausserhalb. Starke Nachblutung. Gestagenbehandlung. Nach drei Monaten Zyklusstabilität. (Ord.: 2 Tabl. Primosiston 10 Tage lang zur Blutstillung, 2 Tabl. vom 22. -26. Zyklustag über die nächsten 3 Zyklen.)

b) Abrasio in der Klinik (5 Fälle)

1. Krbl.Nr. 5791/58, 49 Jahre. Fünfmonatige starke klimakterische Blutungen. Gut gänseeigrosse Myomatosis uteri. Nach 14-tägiger Dauerblutung Abrasio + Gestagenbehandlung. Anfangs noch Zwischenblutungen, nach 15 Monaten regulärer Zyklus.

(Ord.: 1 Tabl. Primolut N tgl. vom 22.-25. Zyklustag über 6 Zyklen, dann 1 Tabl. tgl. vom 18.-26. Zyklustag über 2 und vom 22.-26. Zyklustag über 9 Zyklen.)

2. Krbl.Nr. 4193/59, 39 Jahre. Sehr starke Periodenblutungen. Kleinf Faustgrosser Uterus myomatosus. Zur Blutstillung Gestagene (4 Tage 1x2 Tabl. Primolut N) erfolglos. Deshalb Abrasio und anschliessend Gestagenbehandlung über 6 Zyklen. Periodenblutungen schwächer.

(Ord.: Post abrasionem 2 Tabl. Primolut tgl. vom 19.-26. Zyklustag über die nächsten Zyklen, 1 Tabl. tgl. vom 22.-26. Zyklustag über 3 Zyklen.)

3. Krbl.Nr. 6793/59, 46 Jahre. Vierwöchige starke Dauerblutung. Uterus kleinfaustgross, myomatös. Abrasio, Besserung. Erneut Dauerblutung. Gestagenbehandlung, nach 1 - 2 Monaten Beschwerdefreiheit.

(Ord.: 3 Tabl. Primosiston tgl. zur Blutungsstillung über 10 Tage, 2 Tabl. tgl. vom 19.-26. Zyklustag in den nächsten Zyklen.)

4. Krbl.Nr. 955/59, 48 Jahre. Sehr starke und verlängerte Periodenblutungen. Faustgrosser Uterus myomatosus. Cervicalpolyp. Abrasio und Polypabtragung. Gestagenbehandlung. Nach 2 Monaten normale Periodenstärke.

(Ord.: 1 Tabl. Primolut tgl. vom 19.-26. Zyklustag über 2 Zyklen.)

5. Krbl.Nr. 281/60, 43 Jahre. Seit Wochen Schmierblutungen. Gut gänseeigrosser Uterus myomatosus. Abrasio. Nach anfänglicher Besserung erneut starke Blutungen. Gestagenbehandlung. Nach 4 Monaten regulärer Zyklus.

(Ord.: Äthinyl-Nortestosteron-Acetat 6 mg tgl. vom 17.-26. Zyklustag über 1 Zyklus. Primolut N 1 Tabl. tgl. vom 19.-26. Zyklustag über 3 Zyklen.)

3. ERFOLGLOSE GESTAGENBEHANDLUNG (14 Fälle)

In 14 Fällen gelang es nicht, die pathologischen Blutungen bzw. Schmerzen durch eine Gestagenbehandlung zu beheben. In 2 Fällen genügte eine Abrasio, in 11 Fällen mussten ausser der Abrasio noch operative oder aktinische Massnahmen durchgeführt werden. Einmal erfolgte ein Übergang in der Hormonbehandlung auf Testosteron (s. Tab. 16).

TABELLE 16: Gegenüber einer Gestagenbehandlung therapieresistente Fälle von geringgradiger Myomatosis uteri (14 Fälle)

Definitive therapeutische Massnahmen	Anzahl der Fälle
Abrasio	2
Abrasio-Radiumeinlage	4
Abrasio-Röntgenmenolipsierung	2
Uterusexstirpation	5
Testosteron	1

Die Ursachen der Misserfolge einer Gestagenbehandlung bei geringgradiger Myomatosis uteri sind aus der folgenden Tabelle zu ersehen.

TABELLE 17: Ursachen des Versagens einer Gestagenbehandlung bei geringgradiger Myomatosis uteri (14 Fälle)

Ursachen	Anzahl d. Fälle	Abschliessende Therapie
Starke Nachblutungen nach Gestageneinwirkung	3	1 Abrasio 2 Abr.-Radiumeinlagen
Therapieresistente Hypermenorrhöen	6	1 Abrasio 2 Abr.-Röntgenmenolipsierungen 1 Abr.-Radiumeinlage 2 Uterusexstirpationen
Keine Blutstillung	1	1 Abrasio-Radiumeinlage
Therapieresistente Dysmenorrhöen	4	3 Uterusexstirpationen 1 Testosteronbehandlg.
Summe:	14	

CASUISTIK:

a) Abrasio (2 Fälle)

Krbl.Nr. 2465/58, 49 Jahre. Starke klimakterische Blutungen. Kleinf Faustgrosster Uterus myomatosus. Behandlung mit Sistocyclin i. m. und Primolut N oral, Blutungsstillstand. Zu starke Nachblutung. Abrasio.

Krbl.Nr. 3411/58, 44 Jahre. Zu häufige und verlängerte Periodenblutungen. Faustgrosse Myomatosis uteri. Erosio portionis. Zyklusregulierung mit Primolut N 2 Tabl. tgl. praemenstruell. Weiterhin verstärkte Periodenblutungen. Abrasio und Konisation der Portio.

b) Abrasio - Radiumeinlage (4 Fälle)

Krbl.Nr. 1413/58, 47 Jahre. Mehrmonatige klimakterische Dauerblutungen. Gut faustgrosser Uterus myomatosus. Durch Primolut N 2 Tabl. tgl. über 12 Tage Blutstillung. Zu starke Nachblutung. Abrasio - Radiumeinlage.

Krbl.Nr. 1519/59, 46 Jahre. Mehrmonatige zu häufige und verstärkte Periodenblutungen. Faustgrosse Myomatosis uteri. Zweimalige Abrasio ausserhalb ohne Erfolg. Primolut N 2 Tabl. tgl. über 8 Tage. Starke Nachblutung. Primosiston ebenfalls ohne wesentlichen Erfolg. Abrasio - Radiumeinlage.

Krbl.Nr. 2857/59, 53 Jahre. Seit 3 Jahren verstärkte und verlängerte Periodenblutungen. Kleinf Faustgrosser Uterus myomatosus. Primolut N 2 Tabl. tgl. vom 19.-26. Zyklustag, keine Verminderung der Periodenstärke. Abrasio - Radiumeinlage.

Krbl.Nr. 1289/59, 46 Jahre. Seit einem Jahr sehr starke, regelmässige Periodenblutungen. Seit 4 Wochen Dauerblutung. Gut faustgrosser Uterus myomatosus. Primolut N 2 Tabl. tgl. über 18 Tage, keine Blutstillung. Abrasio, vorläufige Beschwerdefreiheit. Erneut zweiwöchige Dauerblutung. Aethinyl-Nortestosteron-Acetat 10 mg tgl. über 10 Tage. Keine Blutstillung. Abrasio - Radiumeinlage.

c) Abrasio - Röntgenmenolipsierung (2 Fälle)

Krbl.Nr. 6651/59, 46 Jahre. Seit vier Monaten zu häufige und verstärkte, verlängerte Periodenblutungen. Uterus gut faustgross, myomatös. Cervicalpolyp. 6 mg Aethinyl-Nortestosteron - Acetat vom 19.-26. Zyklustag. Starke Periodenblutungen. 10 mg Aethinyl-Nortestosteron-Acetat vom 13.-26. Zyklustag, erneut starke Periodenblutung. Abrasio, Besserung. Nach 7 Wochen Abrasio - Röntgenmenolipsierung wegen erneuter starker Periodenblutungen und schlechter Operabilität.

Krbl.Nr. 6327/59, 46 Jahre. Seit 1 1/2 Jahren starke Schmerzen während der Menstruation. Verstärkte und verlängerte Periodenblutungen. Frauenfaustgrosser Uterus myomatosus. Nortestosteron-Acetat 7 mg tgl. über 20 Tage, die Periodenblutungen blieben verstärkt. 2 mg Testosteron bucc. über 20 Tage, ohne Erfolg. Abrasio-Röntgenmenolipsierung.

d) Uterusexstirpation (5 Fälle)

Krbl.Nr. 1195/58, 46 Jahre. Seit Monaten verstärkte, sehr schmerzhaft Menstruationen. Kleinf Faustgrosser Uterus myomatosus. Primolut N 1 Tabl. tgl. vom 19. bis 26. Zyklustag praemenstruell über 10 Monate. Schmerzen sofort gebessert, Blutungen zuerst noch stark, dann normal. Myom unverändert. Absetzen der Gestagenbehandlung. In den nächsten Monaten wieder verstärkte Periodenblutungen und schnelles Myomwachstum bis auf doppelte Faustgrösse. Uterusexstirpation. Histologisch: Supravaginal amputierter, doppelfaustgrosser Uterus. Grosser, er-

weichter Solitärmyomknoten. Uteruscavum verzogen. Mucosa glatt,, in Proliferation. Nichts malignes. (Histologie-Nr. 1337/59)

Krbl.Nr. 6763/59, 50 Jahre. Seit 4 Jahren zu häufige und verlängerte Periodenblutungen. Uterus gut faustgross, myomatös. Aethinyl-Nortestosteron-Acetat 7 mg tgl. vom 13.-26. Zyklustag. Menstruation zyklusgerecht, zu stark. Abrasio erfolglos. Uterusexstirpation.

Histologie: 45/60. Fast doppelfaustgrosser Uterus myomatosus. Endometrium weitgehend abgeblutet. Nichts malignes.

Krbl.Nr. 83/60, 36 Jahre. Zustand nach Myomenukleation 1948. Besonders starke, unregelmässige, schmerzhafte Periodenblutungen. Faustgrosser Uterus myomatosus. Abrasio. Erneut verstärkte Periodenblutungen. Primolut 2 Tabl. tgl. praemenstruell über 7 Tage, keine Blutungsminderung, keine Schmerzbesseigung. Erneut Abrasio, ohne Erfolg. Uterusexstirpation.

Histologie: 246/60. Gut faustgrosser Uterus myomatosus. Cervicalpolyp. Endometrium niedrig, mangelhaft proliferierend. Nichts malignes.

Krbl.Nr. 6137/59, 36 Jahre. Unregelmässige Periodenblutungen mit Schmerzen. Seit zwei Wochen Dauerblutung. Frauenfaustgrosser Uterus myomatosus.

12 x 5 mg Aethinyl-Nortestosteron-Acetat tgl. zur Blutungsstillung und Zyklusregulierung. Blutungen einreguliert, aber schmerzhaft und stark. Nach 3 Zyklen 100 mg Depot-Testoviron. Schmerzen bleiben. Nochmals Aethinyl-Nortestosteron-Acetat 2 mg täglich vom 16.-26. Zyklustag. Periodenstärke vermindert, Schmerzen bleiben. Uterusexstirpation.

Histologie: 1275/60; totalexstirpierter Uterus mit geringer Endometriose der Uteruswand.

Krbl.Nr. 5451/59, 50 Jahre. Seit 2 Jahren verstärkte, schmerzhafte und zu häufige Menstruation. Faustgrosse Myomatosis uteri. Seit 10 Tagen Dauerblutung. Abrasio, Besserung. Nach 2 Monaten erneut verstärkte Blutungen. Gestagenbehandlung mit 2 Tabl. Primolut N tgl. über 6 Tage zur Blutstillung, 1 Tabl. tgl. vom 18.-26. Zyklustag. Zu starke Periodenblutungen, starke Dysmenorrhöen. 100 mg Depot-Testoviron, ohne Erfolg. Aethinyl-Nortestosteron-Acetat 2 mg täglich vom 5.-25. Zyklustag. Zwischenblutungen, Dysmenorrhöen. Uterusexstirpation.

Histologie: 1560/60. Endometriosis bzw. Adenomyosis uteri. Teilweise funktionslose, teils mangelhaft proliferierende Schleimhaut. Vereinzelt sezernierende Drüsen. Hormonbehandlung deutlich zu erkennen.

e) Testosteron (1 Fall)

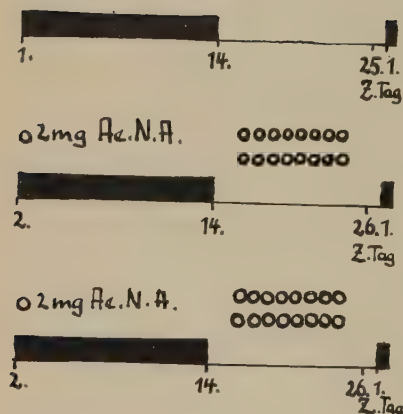
Krbl.Nr. 1243/60, 37 Jahre. Zustand nach konservativer Myomoperation 1956. Sehr starke Schmerzen bei der Menstruation. Faustgrosse Myomatosis uteri. Praemenstruell 10 mg Aethinyl-Nortestosteron-Acetat tgl. über 7 Tage. Periodenblutung termingerecht, schmerzhaft. In den nächsten Zyklen 2 - 5 mg Testo-

viron bucc. tgl. zwischen den Menstruationen. Beschwerdefreiheit.

Beispiel einer wirkungslosen Gestagenbehandlung bei submukösem Myom:

Bei submukösen Myomen wird die Abhängigkeit des Behandlungsergebnisses von der Beziehung zwischen Myom und Endometrium besonders deutlich. Falls Myomknoten den Aufbau der Schleimhaut soweit verhinderten, dass nur noch das Oberflächenepithel vorhanden war, blieb die Gestagenbehandlung wirkungslos. Dies zeigt die Abb. 5.

ABBILDUNG 5: a) Schema einer wirkungslosen Gestagenbehandlung bei submukösen Myomen
b) Atrophische Schleimhaut über einem Myomknoten



5 a

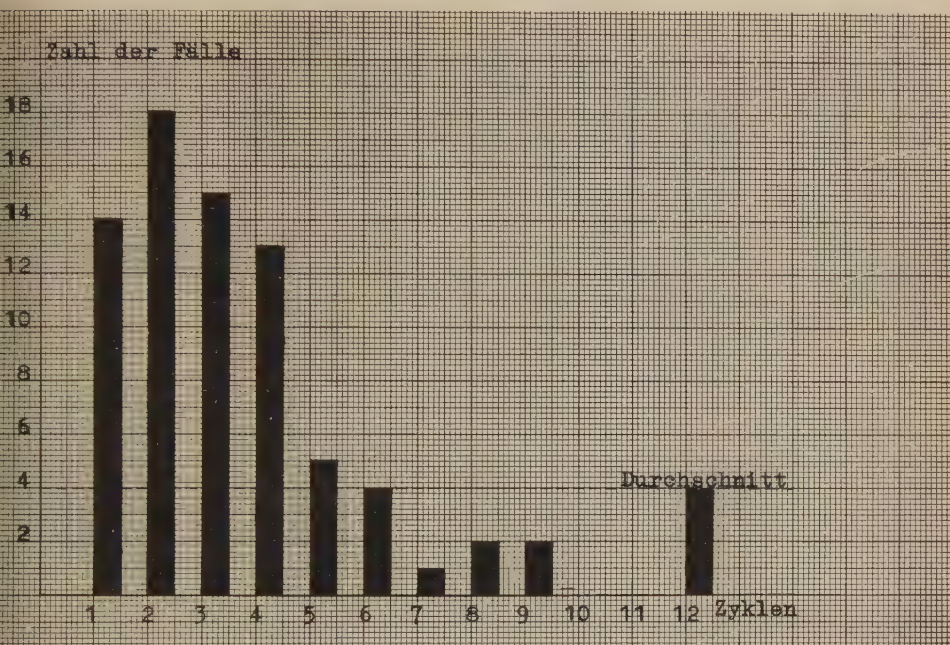


5 b

- c) Behandlungsdauer und Alter der erfolgreich mit Gestagenen behandelten Fälle von geringgradiger Myomatosis uteri während der Beobachtungszeit von März 1958 bis März 1960 (78 Fälle)

Die Behandlungsdauer bei den 78 erfolgreich mit Gestagenen behandelten Fällen schwankte zwischen 2 - 3 Monaten und 1 - 2 Jahren. In den meisten Fällen genügte eine dem Zyklus entsprechende Gestagenzufuhr über mehrere Zyklen. Dabei konnte die Behandlung vielfach immer wieder über längere Zeit unterbrochen werden.

TABELLE 18: Behandlungsdauer bei 78 erfolgreichen Gestagenfällen, umgerechnet auf ein Behandlungsjahr

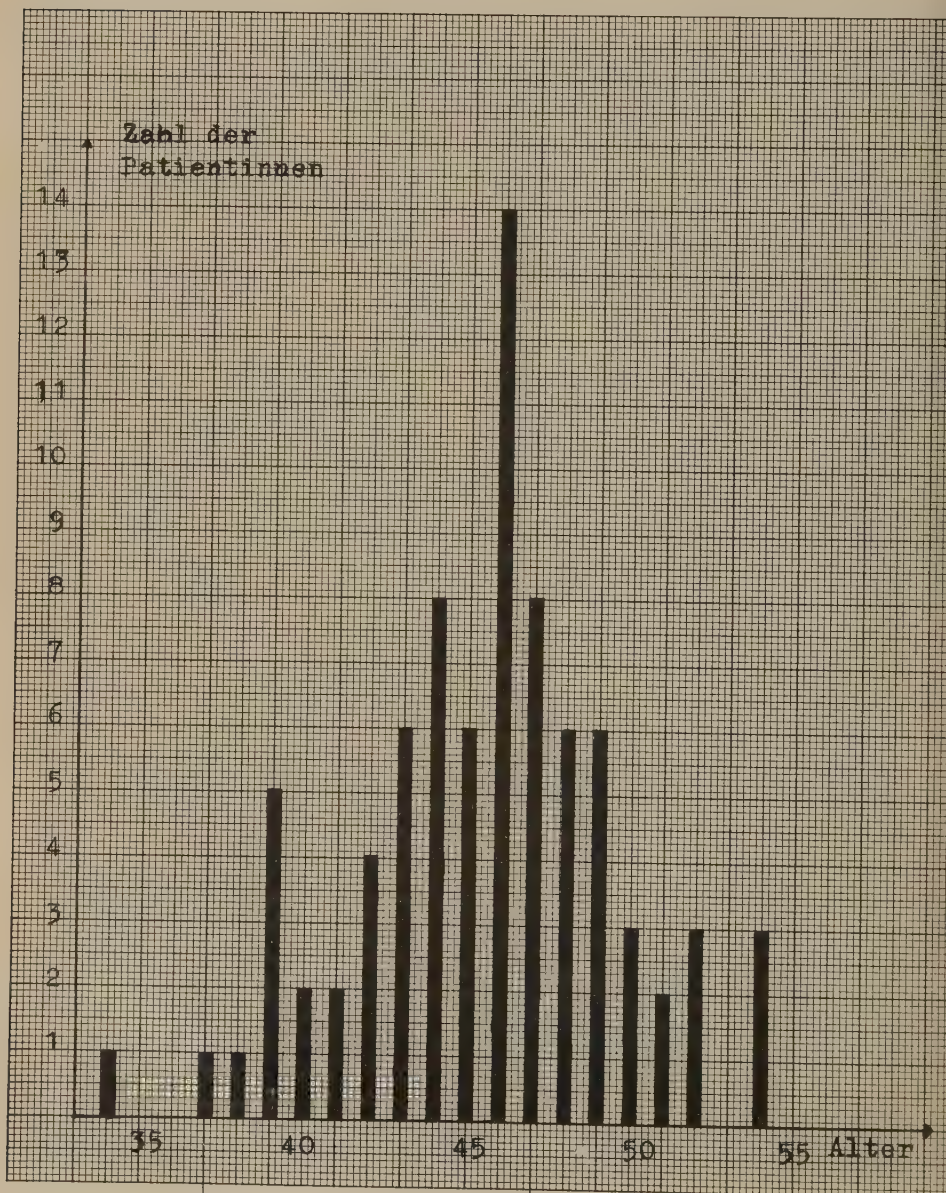


Bei der Beurteilung der Tab. 15 muss berücksichtigt werden, dass die letzten Fälle des Krankengutes nur kurze Zeit ausgewertet werden konnten. Viele der Behandlungen, besonders des Jahres 1960, waren bei Abschluss der Beobachtungszeit (Mai 1960) noch nicht beendet.

Das Alter der Patientinnen schwankte zwischen 34 und 54 Jahren mit einem deutlichen Maximum der Behandlungsdichte in der Mitte des fünften Lebensjahrzehntes. Das Durchschnittsalter lag bei 46,6 Jahren (s. Tab. 19, S. 40).

Beziehungen zwischen Alter und Behandlungsdauer waren für zwei Altersgruppen zu ermitteln. Es ergab sich pro Patientin eine fast doppelt so lange Behandlungsdauer bei den 42 Patientinnen zwischen 46 und 54 Jahren gegenüber den 36 Patientinnen zwischen 34 und 46 Jahren. Die Frauen unter 46 Jahren mussten sich durchschnittlich einer Gestagenbehandlung über fast 3 Monate unterziehen gegenüber 5 Monaten bei Frauen über 46 Jahren.

TABELLE 19: Altersverteilung der erfolgreich mit Gestagenen behandelten Frauen mit geringgradiger Myomatosis uteri (78 Fälle)



III. ERGEBNISSE IN DEN VERGLEICHJSJAHRGÄNGEN 1955/1956

Von Januar 1955 bis Januar 1956 (Direktor Prof. Dr. W. Bickenbach) suchten unter einer Gesamtfrequenz von 2657 Patientinnen 120 Frauen mit einer geringgradigen Myomatosis uteri (= 4,51 %) die Poliklinik auf. Die Behandlungsmethoden in diesen Jahren sind der Tab. 20 zu entnehmen.

TABELLE 20: Therapeutische Massnahmen bei 120 Fällen von geringgradiger Myomatosis uteri (Januar 1955 - Januar 1956)

Therapeutische Massnahmen	Anzahl der Fälle
Abrasio	18
Abrasio - Radiumeinlage	30
Abrasio - Röntgenmenolipsierung	-
Uterusexstirpation	9
Testosteronbehandlung	7
Summe:	64
Unbehandelt	56
Summe:	120

Die Gründe für die Abrasionen waren in 3 Fällen Zwischenblutungen bei einem Cervicalpolypen und in 15 Fällen verstärkte Blutungen. In einem Fall war Testosteron ohne Erfolg angewandt worden. In 2 Fällen wurde an die Abrasio eine Formalinätzung des Uteruscavums angeschlossen.

Die Indikation für eine Radiumeinlage im Anschluss an die Abrasio stellten in 25 Fällen starke Blutungen bei Frauen über 48 Jahren dar. In 2 Fällen versagte die erste Moneleinlage, und zweimal waren vorhergehende Abrasionen erfolglos. In einem weiteren Fall führte eine Testosteronbehandlung bei zu häufigen und verlängerten Periodenblutungen nicht zum Erfolg.

Bei 9 Fällen mit Uterusexstirpation lag das Alter zwischen 38 und 44 Jahren. In 4 Fällen bestanden neben starken Blutungen noch sekundäre Dysmenorrhöen und in 3 Fällen noch ein leichter bis mittlerer Descensus vaginae. Einmal gingen der Exstirpation 3 erfolglose Abrasionen voraus, in einem anderen Fall führte eine Abrasio ebenfalls nicht zum Stillstand der starken Blutungen.

6 Patientinnen, die mit Testosteron behandelt wurden, hatten unregelmässige, starke und schmerzhafte Periodenblutungen; einmal war eine Abrasio ohne Erfolg und die Testosteronbehandlung brachte Beschwerdefreiheit. In einem weiteren Fall stand eine regelmässige, aber sehr schmerzhafte, starke Periodenblutung mit Mastopathie im Vordergrund. Bei einer 53-jährigen Patientin mit zu häufigen und verlängerten Periodenblutungen beseitigten 200 mg Testosteron die Beschwerden.

56 Patientinnen, also fast 50 % der 120 Fälle, blieben auch hier unbehandelt, obwohl viele von ihnen Blutungsstörungen und auch Dysmenorrhöen hatten.

IV. ERGEBNISSE IN DEN VERGLEICHSAHRSJÄHREN 1953/1954

Von November 1953 bis November 1954 (Direktor Prof. Dr. H. Eymer) suchten bei einer Gesamtfrequenz von 2127 Patientinnen 120 Frauen mit einer geringgradigen Myomatosis uteri (= 5,65 %) die Poliklinik auf. Die Behandlungsmethoden dieser Jahre sind der Tab. 21 zu entnehmen.

TABELLE 21: Therapeutische Massnahmen bei 120 Fällen von geringgradiger Myomatosis uteri (November 1953 - November 1954)

Therapeutische Massnahmen	Anzahl der Fälle
Abrasio	19
Abrasio - Radiumeinlage	40
Abrasio - Röntgenmenolipsierung	1
Uterusexstirpation	16
Hormone	-
Summe:	76
Unbehandelt	44
Summe:	120

Von den 19 Abrasionen war in 5 Fällen eine Formalinätzung des Uteruscavums angeschlossen worden; in drei Fällen hatte ausser starken Blutungen ein Cervicalpolyp vorgelegen. In 1 Fall war eine vorangegangene Abrasio erfolglos.

Mit einer zusätzlichen Radiumeinlage wurden von diesen 120 Frauen 40, also genau ein Drittel, behandelt. Das Alter schwankte zwischen 44 und 57 Jahren; das Durchschnittsalter lag mit 48,2 Jahren fast 4 Jahre über dem Gesamtdurchschnitt von 44,5 Jahren. In 15 Fällen ging der Abrasio - Radiumeinlage eine erste erfolglose Abrasio voraus.

Bei den 16 Fällen von Uterusexstirpation waren neben starken Blutungen auch schmerzhaftes Periodenblutungen massgebend für die Indikation. Die meisten Patientinnen wurden vor der Exstirpation erfolglos abradirt. Mit Ausnahme einer mehrfach abradirten 50-jährigen Patientin lag das Alter dieser Frauen zwischen 32 und 45 Jahren.

Die Zahl der unbehandelten Patientinnen betrug 44. Auch in diesem Kranken gut wurden viele Begleitsymptome der geringgradigen Myomatosis uteri therapeutisch nicht angegangen.

V. ZUSAMMENSTELLUNG DER ERGEBNISSE IN DEN JAHRGÄNGEN 1953/1954,
1955/1956 und 1958/1960

TABELLE 22: Abschliessende Zusammenstellung der therapeutischen Massnahmen
bei je 120 Frauen mit geringgradiger Myomatosis uteri während
der 3 Behandlungszeiträume 1953/54, 1955/56 und 1958/60

Therapeutische Massnahmen	Anzahl der Fälle		
	1953/54	1955/56	1958/60
Gestagene	-	-	67
Abrasio + Gestagene	-	-	11
Abrasio	19	18	8
Abrasio - Radiumeinlage	40	30	11
Abrasio - Röntgenmenolipsierung	1	-	3
Uterusexstirpation, abdominal oder vaginal	16	9	8
Testosteron	-	7	4
Summe:	76	64	112
Unbehandelt:	44	56	8
Summe:	120	120	120
Prozentualer Anteil am Gesamtkrankengut	5,65 %	4,51 %	1,72 %

C. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Die blutungsstillende und -regulierende Fähigkeit der Gestagene bei funktionellen Blutungen haben bisher viele Autoren geprüft (s. Allgemeiner Teil: b) Die Gestagene, S. 12). Es war also naheliegend, auch bei Frauen mit Blutungen bei leichter Myomatosis uteri eine Behandlung mit Gestagenen durchzuführen, wobei oft an die Blutungsstillung eine Zyklusregulation und Recidivprophylaxe angeschlossen wurde.

Von März 1958 bis März 1960 erhielten in der Poliklinik der I. Universitäts-Frauenklinik München 92 von 120 Frauen mit einer Myomatosis uteri bis Faustgrösse Nortestosteronverbindungen wegen behandlungsbedürftiger Symptome. Diese waren in erster Linie Blutungsstörungen und Dysmenorrhöen.

78mal verlief die Behandlung erfolgreich; in 11 Fällen davon nach einer Primärabrasio wegen starker Blutungen und zur Klärung der Diagnose oder Entfernung von Polypen. Unter diesen 78 erfolgreich mit Gestagenen behandelten Fällen befand sich eine grosse Zahl leichterer Blutungsstörungen, die früher weniger beachtet bzw. mit Secale oder ähnlichem symptomatisch angegangen wurden, mit Gestagenen jedoch leicht normalisiert werden konnten. Durch die Gestagene wurde aber auch die meistens bestehende oestrogen bedingte Dauerproliferation an den genitalen Erfolgsorganen durchbrochen. Die Gefahr einer cystischen bzw. glandulär-cystischen Hyperplasie des Endometrium wurde durch eine Recidivprophylaxe praemenstruell über mehrere Zyklen mit Äthinyl-Nortestosteron abgewendet.

14mal versagte die Behandlung mit Gestagenen. Es kam dabei in 3 Fällen zu starken Nachblutungen, in 6 Fällen lagen therapieresistente Hypermenorrhöen und in 4 Fällen therapieresistente Dysmenorrhöen vor; in 1 Fall war keine Blutstillung mit Gestagenen zu erzielen (s. Tab. 17, S. 35).

Für zu starke Nachblutungen, therapieresistente Hypermenorrhöen und erfolglose Versuche einer Blutungsstillung sind in den meisten Fällen mehr oder weniger submuköse Myomentwicklungen verantwortlich. Die druckatrophische Schleimhaut über ihnen kann weder ihre normale Funktion erfüllen noch auf eine Hormonbehandlung ansprechen (s. Seite 38, Abb. 5a und 5b). In den Fällen einer therapieresistenten Dysmenorrhoe ist eine Endometriose neben der Myomatosis uteri anzunehmen, wie dies in 2 Fällen nach einer Uterusexstirpation histologisch verifiziert wurde (s. Seite 37).

Durchschnittlich reichte, umgerechnet auf ein Behandlungsjahr, bei erfolgreicher Gestagenbehandlung eine Medikation über 4 Monate aus, um ein beschwerdefreies Klimakterium zu erreichen (s. Tab. 18, S. 39). Bei einem Durchschnittsalter von 46 Jahren war bei den Frauen über 46 Jahren eine fast doppelt so lange Medikation erforderlich als bei den Frauen unter 46 Jahren.

Die Grösse der Myome zeigte unter der Gestagenwirkung keine bemerkenswerten Veränderungen, wie dies schon THIESSEN bei der Behandlung von Myomen mit dem natürlichen Gestagen des Körpers, dem Corpus-luteum-Hormon, gefun-

den hatte (37 - 39). Nach mehrmonatiger Gestagenmedikation war nur in einigen wenigen Fällen eine geringe Rückbildung der Myomatosis festzustellen. - In einem Fall blieb während einer 10-monatigen Gestagenbehandlung die Uterusgrösse konstant, während 2 Monate nach Absetzen der Gestagenzufuhr ein schnelles Wachstum des Uterus einsetzte, ohne dass nach der Uterusexstirpation ein maligner Prozess festzustellen war (s. Seite 36). Das deutet auf eine antiproliferative Wirkung der Gestagene am Myom hin.

Bei einem zusammenfassenden Vergleich der Behandlungsmethoden bei jeweils 120 Frauen mit leichter Myomatosis uteri in den Jahren 1958/1960 mit denen der Jahre 1953/1954 und 1955/1956 zeigte sich, dass die Frequenz der Myomfälle trotz zunehmender Patientenzahl in der Poliklinik abgenommen hat; ein Zeichen dafür, dass der Gynäkologe in der freien Praxis draussen immer mehr die Behandlung dieser Fälle übernimmt. Gleichzeitig wurde ein deutlicher Rückgang in der Häufigkeit eingreifender Massnahmen bei der Myomatosis uteri offenbar. Die Zahl der Curettagen aus diagnostischen oder therapeutischen Gründen blieb etwa dieselbe, hinzu kam jedoch in letzter Zeit die Gestagenbehandlung. Vor allem jedoch brachte die Behandlung mit Nortestosteronverbindungen wegen ihrer ausgezeichneten blutungsregulierenden Wirkung eine wesentliche Einsparung an Radium-Einlagen mit sich, was u. a. wegen der Häufigkeit maligner Folgeerkrankungen als Fortschritt zu werten ist. Auch die Frequenz der Uterusexstirpationen zeigte eine Tendenz zur Abnahme. Röntgenmenolipsierungen erfolgten immer nur, wenn keine andere Wahl blieb. Eine Testosteronbehandlung war nur in einem Fall der Gestagenbehandlung überlegen; im übrigen wurde die an sich schon geringe Zahl der Testosteronbehandlungen noch geringer (s. Tab. 22, S. 43).

Die insgesamt günstigen Resultate rechtfertigen demnach den Versuch einer Gestagenanwendung und damit einer konservativen Therapie bei der geringgradigen Myomatosis uteri; ganz besonders, wenn sie mit Blutungsstörungen einhergeht.

D. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden die Möglichkeiten und Erfolgchancen einer Behandlung der Myomatosis uteri bis zu Faustgrösse mit Gestagenen untersucht. Als Unterlagen dienten die Krankenblätter mit ungeraden Nummern aus der Poliklinik der I. Universitäts-Frauenklinik München aus den Jahren 1958/1960 und als Vergleichsjahrgänge die Jahre 1953/1954 und 1955/1956.

Im allgemeinen Teil dieser Arbeit wurde zunächst eine Übersicht gegeben über Ätiologie, Klinik und Therapie der Myomatosis uteri unter besonderer Berücksichtigung der verschiedenen Entstehungstheorien. Es folgte ein zusammenfassender Bericht über die Gestagenforschung der letzten Jahre.

Im speziellen Teil wurden die Behandlungsmethoden bei der Myomatosis uteri bei jeweils 120 Frauen in den Jahren 1958/1960 (hauptsächlich Gestagenbehandlungen) mitgeteilt und mit den Ergebnissen in den Vergleichsjahrgängen

1953/1954 und 1955/1956 (keine Gestagenbehandlung) verglichen.

In den Jahren 1958/1960 wurden von 120 Frauen 92 mit Gestagenen behandelt, 20mal waren eingreifende operative oder aktinische Massnahmen notwendig und 8mal war keine Behandlung erforderlich. - Die Gestagenbehandlung war 78-mal erfolgreich, darunter 11mal nach einer Primärabrasio. 14mal versagte sie, Ursachen der Misserfolge waren starke Nachblutungen nach der Gestagenbehandlung, fehlende Blutstillung und therapieresistente Hyper- und Dysmenorrhöen.

Bei den erfolgreichen Gestagenfällen genügte, umgerechnet auf ein Behandlungsjahr, durchschnittlich eine Medikation über 4 Monate zum Erreichen eines beschwerdefreien Klimakteriums. Bei einem Durchschnittsalter von 46 Jahren waren bei den Frauen unter 46 Jahren wesentlich weniger Verordnungen erforderlich als bei den Frauen über 46 Jahren.

Die Uterusgrösse blieb unter der Gestagenzufuhr im wesentlichen konstant. Bei längerer Medikation kam es in wenigen Fällen zu einer geringen Verkleinerung des Uterus. In einem Fall kam es während einer Gestagenzufuhr zu keiner Uterusvergrösserung, dagegen setzte 2 Monate nach Absetzen der Behandlung ein schnelles Wachstum der Myome ein, so dass der Uterus exstirpiert wurde. Es zeigte sich kein Anhalt für einen malignen Prozess.

Eine Vergleichstabelle über die therapeutischen Massnahmen in den drei Beobachtungszeiträumen zeigte, dass die Häufigkeit eingreifender Massnahmen bei der geringgradigen Myomatosis uteri zurückgegangen ist. Die Zahl der Curettagen aus diagnostischen oder therapeutischen Gründen blieb etwa die gleiche, in letzter Zeit kam die Gestagenbehandlung hinzu. Radiumeinlagen wurden wesentlich weniger als früher angewandt, auch die Frequenz der Uterusexstirpationen zeigte eine Tendenz zur Abnahme. Röntgenmenolipsierungen erfolgten immer nur, wenn keine andere Wahl blieb. Die an sich geringe Zahl der Testosteronbehandlungen nahm weiter ab.

Konkretes Ergebnis der vorliegenden Untersuchungen ist also die Tatsache, dass durch die Gestagene eine Möglichkeit der konservativen Behandlung der Myomatosis uteri bis Faustgrösse gegeben ist; besonders, wenn sie mit Blutungsstörungen einhergeht.

An dieser Stelle möchte ich Herm Professor Dr. W. BICKENBACH herzlich danken für die Übernahme des Korreferates sowie Herm Privat-Dozent Dr. R. KAISER für die Überlassung der Arbeit und die freundliche Unterstützung bei ihrer Durchführung.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ALBRECHT, H.:
"Pathol. Anatomie und Genese der Uterusmyome" aus: "Biologie und Pathologie des Weibes", Halban-Seitz Bd. IV (1928)
2. AMMON, R. und W. DIRSCHERL:
"Fermente, Hormone, Vitamine" S. 440
Georg Thieme / Leipzig (1948)
3. BERGER, J. und J. BREITNER:
"Die konservative Operation beim submukösen Myom"
Geburtsh. u. Frauenheilk. 17, 397-404 (1957)
4. BLEIER, W.:
"Klinische Untersuchungen zur Androgentherapie des myomatösen Uterus, besonders im Hinblick auf die Involution"
Geburtsh. u. Frauenheilk. 17, 463-468 (1957)
5. BUTENANDT, A., U. WESTPHAL u. H. COBLER:
"Über einen Abbau des Stigmasterins zu Corpus-luteum-wirksamen Stoffen; ein Beitrag zur Konstitution des Corpus-luteum-Hormons"
Berichte d. deutschen chem. Gesellschaft 67/1, 1161 und 2085 (1934)
6. CLAUBERG, C.:
"Artefizielles Wachstum des menschlichen Uterus. Sein Beweis im Röntgenbild" Zbl. Gynäk. 1933: 1991
7. DESAULLES, P.:
"Die Entwicklung auf dem Gebiet der gestagenen Steroide" (Symposion "Gestagene") Geb. u. Frauenheilk. 18, 667 (1958)
8. DIETEL, F.G.:
"Hormonale Untersuchungen zur Myomentstehung"
Verl. intern. Kongr. Geburtsh. 2, 415-417 (1938)
9. DIETEL, F. u. A. BAUER:
"Über Wirkungsweise und therapeutische Verwendbarkeit von Präparaten aus Mamma lactans bei Myomatosis uteri und Meno-Metrorrhagien"
Med. Mschr. 10, 732-735 (1956)
10. FERNHOLZ, E.:
"Über die Konstitution des Stigmasterins"
Liebigs Ann. Chem. 507, 128 (1933)
11. GREENBLATT, R.B.:
"The progestational activity of 17 α -ethinyl-19-nortestosteron"
J. Clin. Endocrin. a. Metabolism 16, 869 (1956)

12. GREENBLATT, R.B. and E.C. JUNGCK:
 "Delay of Menstruation with northindrome, an orally given progestational compound" J. Amer. Med. Assoc. 166, 1461 (1958)
13. GRUMBACH, MM., J.R. DUCHARME, and R.E. MOLOSHOK:
 "On the fetal masculinizing action of certain oral progestins"
 J. Clin. Endocrin. a. Metabolism 19, 1369 (1959)
14. HERRMANN, U., H. ARN und A. ALDER:
 "Zur hormonalen Behandlung von Zyklusstörungen mit peroral wirksamen Gestagenen" Schweiz. med. Wschr. 88, 1257-1260 (1958)
15. HEYNEMANN, TH.:
 "Klinik und Behandlung der Uterusmyome" aus: Biologie und Pathologie des Weibes, Seitz-Amreich Bd. IV (1955)
16. HÖRMANN, G.:
 "Zur Topographie und formalen Genese der Uterusmyome"
 Geburtsh. u. Frauenheilk. 20, 942 (1960)
17. KAISER, R.:
 "Über die progestative Wirkung von 19-Nortestosteronverbindungen bei oraler Verabreichung" Geburtsh. u. Frauenheilk. 17, 24 (1957)
18. KAISER, R.:
 "Diskussions-Bemerkung" (6. Symposion d. dtsh. Ges. für Endokrinologie 1959, Kiel) Ref. Geburtsh. u. Frauenheilk. 19, 723 (1959)
19. KAISER, R.:
 "Diskussions-Bemerkung" (2. Österr.-Bayer.-Gynäkologen-Tagung, 1959 Lindau) Ref. Geburtsh. u. Frauenheilk. 20, 288 (1960)
20. KAISER, R.:
 "Der cytostatische Effekt verschiedener gestagener Substanzen."
 6. Symposion der Deutschen Gesellschaft f. Endokrinologie S. 64-68 (1959)
21. KAISER, R.:
 "Die Wirkung von Gestagenen beim Korpuscarcinom"
 Archiv für Gynäkologie, Bd. 193 (1958)
22. LAURITZEN, CHR.:
 "Zur Wirkung des Äthinyl-Nortestosterons auf die Basaltemperatur in der Schwangerschaft" Geburtsh. u. Frauenheilk. 17, 807-812 (1957)
23. LIPSCHÜTZ, A., F. RODRIGUEZ a. L. VARGAS JR.:
 "Continous and discontinous treatment with estrogens in experimental tumorigenesis" Endocrinology 28, 664-668 (1941)

24. LIPSCHÜTZ, A., R. IGLESIAS a. L. VARGAS JR.:
 "Uterine and extrauterine localizations of experimental fibroids induced in guinea pig by prolonged administration of estrogens"
 Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 45, 768-792 (1940)
25. MATSOMOTU, S., ITO, T., und INOUE, S.:
 "Untersuchungen der ovulationshemmenden Wirkung von 19-Norsteroiden von laparotomierten Patientinnen"
 Ref. Geburtsh. u. Frauenheilk. 20, 250 (1960)
26. MEY, R. und H. SCHEID:
 "Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage einer androgenen Wirkung von Äthinyl-Nortestosteron"
 Geburtsh. u. Frauenheilk. 19, 783 (1959)
27. MEYER, R.:
 "Die Pathologie der Bindegewebsgeschwülste und Mischgeschwülste"
 Aus: Handbuch der Gynäkologie, Veith-Stoeckel, Bd. VI. 1. H.
28. MITTELSTRASS, A.:
 "Genese und Anatomie der Uterusmyome"
 Aus: Handbuch d. Gynäkologie, Biologie und Pathologie des Weibes, Seitz-Amreich Bd. IV (1955)
29. NAPP, J.H., A. ROTHE:
 "Die Behandlung der Ovarium-Insuffizienz mit oralen Gestagenen"
 Dtsch. med. Wschr. 1958, 325-328
30. NEVINNY-STICKEL, J.:
 "Die Behandlung funktioneller Uterusblutungen mit Äthinyl-Nortestosteron-Acetat" Ärztl. Wschr. 14, 807 (1959)
31. OBER, K.G.:
 "Die Wirkung der neuen Gestagene" (Symposion "Gestagene")
 Geburtsh. u. Frauenheilk. 18, 671-672 (1958)
32. OBER, K.G., L. MÜTING und M. WEBER:
 "Sexualhormone in der Frauenheilkunde. Der klinische Wert der Nortestosteronderivate in der Behandlung funktioneller Blutungen"
 Dtsch. med. J. 9, 489-494 (1958)
33. POTS, P.:
 "Testierung der peroralen Gestagenwirkung von Äthinyl-Nortestosteron-Acetat" Klin. Wschr. 36, 824 (1958)
34. POTS, P.:
 "Auslösung und Unterdrückung einer Ovulation mit Steroidhormonen"
 Geburtsh. u. Frauenheilk. 20, 851 (1960)

35. RIES-BREITNER:
 "Strahlenbehandlung in der Gynäkologie"
 Urban und Schwarzenberg, München u. Berlin (1959)
36. ROCK, I., C.R. GARCIA, and G. PINCUS:
 "Synthetic progestins in the normal human menstrual cycle"
 Recent Progr. in Hormone Res. 13, 323-346 (1957)
37. SCHWENZER, A.W.:
 "Myomtherapie im Hinblick auf Komplikationen in der Menopause"
 Die Medizinische 1957, 1157-1161
38. SEITZ, L.:
 "Ovarielle Hormone als Wachstumsursachen der Myome"
 Münch. med. Wschr. 58, 1281 (1911)
39. von SEYFFERT, E.:
 "Die Strahlenbehandlung der nicht malignen Metropathien und der Myome"
 aus: Biologie und Pathologie des Weibes, Seitz-Amreich Bd. IV (1955)
40. STECHER, H.:
 "Die Ausscheidung von Oestradiol, Oestron und Oestriol im Harn nach Verabreichung von synthetischen Gestagenen"
 Inaugural-Dissertation, München (1959)
41. THIESSEN, P.:
 "Das Schleimhautbild des Uterus myomatosus in seiner Kausalität zur Myomgenese und ätiologischen, hormonalen Myomtherapie"
 Geburtsh. u. Frauenheilk. 10, 99 (1950)
42. THIESSEN, P.:
 "Tumorthherapie mit Sexualhormonen"
 Regensburg's Jahrbuch f. ärztl. Fortbildung Bd. 4 (1954/55)
43. THIESSEN, P.:
 "Hormonale Behandlung genitaler Tumoren"
 Die Therapiewoche 3, 47-51 (1952)
44. THIESSEN, P.:
 "Die hormonreceptorische Tumorentstehung als Ausdruck einer diencephal-hypophysären Regulationsstörung und Grundlage einer gerichteten Hormontherapie" Z. Geburtsh. 137, 138-156 (1952)
45. WASCHKE, G.:
 "Beitrag zum Äthinyl-Nortestosteron- und Äthinyl-Nortestosteron-Acetat-Effekt bei verschiedenen Zyklusstörungen"
 Zbl. Gynäk. 79, 1199-1210 (1957)

46. WILL, I.:
 "Über die progestative Wirkung und klinische Verwendbarkeit von Äthinyl-Nortestosteron und Methyl-Nortestosteron"
 Zbl. Gynäk. 80, 317-322 (1958)
47. ZANDER, I.:
 "Die gestagen-wirksamen Hormone im Organismus"
 Geburtsh. u. Frauenheilk. 17, 876 (1957)
48. ZANDER, I., T.R. FORBES, R. NEHER und P. DESAULLES:
 "Über die biologisch aktiven Progesteronmetaboliten im menschlichen Organismus" Klin. Wschr. 35, 143 (1957)
49. ZANDER, I. und A.-M. von MÜNSTERMANN:
 "Weitere Untersuchungen über Progesteron im menschlichen Blut und Geweben" Klin. Wschr. 32, 894 (1954)
50. ZANDER, I.:
 "Das Verhalten des Schwangerschaftshormons Progesteron in der menschlichen Placenta." Aus: Probleme der fetalen Endokrinologie, Springer Verlag, Berlin (1956)
51. ZANDER, I., T.R. FORBES, A.M. v. MÜNSTERMANN, a. R. NEHER:
 " Δ^4 -Ketopregnene-20 α -ol and Δ^4 -3-Ketopregnene-20 β -ol, two naturally occurring metabolites of progesterone. Isolation, identification, biologic activity, and concentration in human tissues"
 J. Clin. Endocrin. a. Metabolism 18, 337 (1958)
52. ZETTERGREN, L.:
 "The histogenesis of uterine Myomata"
 Acta obstetr. scand. (Stockholm) 35, 366-374 (1956)
53. ZONDEK, B.:
 "Über die Hormone des HVL"
 a. Klin. Wschr. 1930 III, 679-682
 b. Klin. Wschr. 1930 II, 245-248
 c. Klin. Wschr. 1930 II, 393-396

L E B E N S L A U F

Peter Fink, geboren am 18. Mai 1936 in Wilhelmshaven, als erster Sohn von vier Kindern des praktischen Arztes Dr. med. Bruno Fink und seiner Ehefrau Jutta geb. Doermer. Ablegung der Reifeprüfung im Jahre 1956 am Staatl. Wilhelm-Gymnasium in Braunschweig. Anschliessend fünf Semester Medizinstudium an der Universität Marburg und Ablegung der ärztlichen Vorprüfung 1958 ebendort. Im Wintersemester 1958/1959 eingeschrieben an der Universität Innsbruck (Österreich). Vom Sommersemester 1959 bis zum Staatsexamen 1961 Studium an der Universität München.

